



Universidad de Granada
Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

**CUANTIFICACIÓN DEL CONTENIDO DE GRASA HEPÁTICA
MEDIANTE ESPECTROSCOPIA POR RM 3T EN SUJETOS CON
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO. RELACIÓN CON LA
ECOGRAFÍA Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.**

Autor: José Luis Martín Rodríguez

Granada 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: José Luis Martín Rodríguez
D.L.:GR 2896-2012
ISBN: 978-84-9028-176-5

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	12
I.1 CONCEPTO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA).....	13
I.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	14
I.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	15
I.4 ETIOPATOGENIA.....	16
I.4.1 Factores etiológicos.....	16
I.4.2 Otras patologías asociadas.....	19
I.4.3 Mecanismos patogénicos: Teoría del doble impacto.....	20
I.4.3.1 Primer impacto: desde la resistencia de la insulina a la estetaosis.....	21
I.4.3.2 Segundo impacto.....	26
I.4.3.3 Otros mecanismos implicados.....	28
I.4.3.3.1 Adipocinas.....	28
I.4.3.3.2 Ligandos Fas.....	29
I.4.3.3.3 Hierro.....	29
I.4.3.3.4 Endotoxinas bacterianas.....	29
I.4.3.3.5 Fármacos.....	30
I.5 HISTOLOGÍA.....	30

I.5.1 Clasificación y estadio histopatológico.....	31
I.6 ASPECTOS CLINICOS.....	33
I.6.1 Manifestaciones clínicas	33
I.6.2 Hallazgos de laboratorio.....	33
I.7 DIAGNÓSTICO DE HGNA.....	34
I.7.1 Pruebas diagnósticas invasivas: Biopsia hepática.....	34
I.7.2 Pruebas diagnósticas no invasivas.....	36
I.7.2.1 Ecografía o ultrasonidos (US).....	36
I.7.2.2 Tomografía computarizada (TC).....	37
I.7.2.3 Imagen por Resonancia magnética (RM).....	38
I.7.2.4 Espectroscopia por RM del protón de hidrógeno (ERM-H ¹).....	41
I.8. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.....	43
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	45
II.1 HIPÓTESIS.....	46
II.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	48

III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
III.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	50
III.1.1 Tipo de estudio.....	50
III.1.2 Ámbito de estudio.....	50
III.1.3 Periodo de estudio.....	51
III.1.4 Sujetos del estudio.....	51
III.1.5 Variables del estudio.....	54
III.2 METODOLOGÍA DE DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES.....	56
III.2.1 Determinación de la ingesta etílica y otros hábitos en relación con nuestro estudio.....	56
III.2.2 Determinación de variables antropométricas.....	56
III.2.3 Determinación de variables bioquímicas.....	57
III.2.4 Determinación de variables ecográficas: índice hepato- renal computarizado (IHRC).....	58
III.2.4.1 Medición del IHRC.....	59
III.2.5 Determinación del contenido de grasa hepática mediante ERM-H ¹ 3 tesla (3T).....	61
III.2.5.1 Descripción de la técnica y tipo de secuencia.....	61

III.2.5.2	Parámetros de adquisición.....	61
III.2.5.3	Volumen de estudio.....	62
III.2.5.4	Procesado del espectro.....	62
III.2.5.5	Cuantificación.....	63
III.2.5.6	Método de análisis.....	63
III.2.5.7	Validación de datos.....	63
III.	MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	64
III.3.1	Test de homogeneidad de dos muestras.....	64
III.3.2	Análisis de correlación lineal simple.....	65
III.3.3	Análisis de regresión logística binaria.....	66
III.3.4	Estudios de precisión diagnóstica y análisis de curvas ROC (receiver operating characteristics).....	66
IV.	RESULTADOS.....	68
IV.1	PARTICIPACIÓN, CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y VARIABLES ANALIZADAS.....	69
IV.1.1	Participación.....	69
IV.1.2	Características de la población.....	70

IV.1.2.1 Sexo.....	70
IV.1.2.2 Edad.....	71
IV.1.3 Características antropométricas de la población.....	72
IV.1.3.1 Peso.....	73
IV.1.3.2 Altura.....	74
IV.1.3.2 Índice de masa corporal (IMC).....	74
IV.1.3.2 Perímetro abdominal.....	75
IV.1.4 Características bioquímicas de la población.....	75
IV.1.4.1 Transaminasa glutámico oxalacética (GOT).....	76
IV.1.4.2 Transaminasa glutámico pirúvica (GPT).....	77
IV.1.4.3 Gamma glutamil transpeptidasa (GGT).....	77
IV.1.4.4 Fosfatasa alcalina.....	77
IV.1.4.5 Colesterol total.....	78
IV.1.4.6 Colesterol HDL (high density lipoprotein cholesterol)...	78
IV.1.4.7.Colesterol LDL (low density lipoprotein cholesterol)....	78
IV.1.4.8 Triglicéridos.....	79
IV.1.4.9 Glucosa.....	79
IV.1.5 Características del IHRC de la población.....	80

IV.1.6 Cuantificación de los depósitos de grasa hepática mediante ERM-H ¹ 3T.....	81
IV.2 TEST DE COMPARACIÓN DE MEDIAS, DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO, EN LOS DISTINTOS GRUPOS.....	84
IV.2.1 Edad y variables antropométricas.....	92
IV.2.1.1 Edad.....	92
IV.2.1.2 Peso.....	94
IV.2.1.3 Altura.....	96
IV.2.1.4 IMC.....	98
IV.2.1.5 Perímetro abdominal.....	100
IV.2.2 Variables bioquímicas.....	102
IV.2.2.1 GOT.....	102
IV.2.2.2 GPT.....	104
IV.2.2.3 GGT.....	106
IV.2.2.4 Fosfatasa alcalina.....	108
IV.2.2.5 Colesterol total.....	110
IV.2.2.6 Colesterol HDL.....	112
IV.2.2.7 Colesterol LDL.....	114

IV.2.2.8 Triglicéridos.....	116
IV.2.2.9 Glucosa.....	118
IV.2.3 Variable ecográfica.....	120
IV.2.3.1 IHRC.....	120
IV.3 ANÁLISIS DE CORRELACION LINEAL SIMPLE DE LOS DEPÓSITOS DE GRASA HEPÁTICA Y LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	122
IV.3.1 Edad y variables antropométricas.....	124
IV.3.1.1 Edad y depósitos de grasa hepática.....	124
IV.3.1.2 Peso y depósitos de grasa hepática.....	125
IV.3.1.2 Altura y depósitos de grasa hepática.....	126
IV.3.1.3 IMC y depósitos de grasa hepática.....	127
IV.3.1.4 Perímetro abdominal y depósitos de grasa hepática...	128
IV.3.2 Variables bioquímicas.....	129
IV.3.2.1 GOT y depósitos de grasa hepática.....	129
IV.3.2.2 GPT y depósitos de grasa hepática.....	130
IV.3.2.3 GGT y depósitos de grasa hepática.....	131
IV.3.2.4 Fosfatasa alcalina y depósitos de grasa hepática.....	132
IV.3.2.5 Colesterol total y depósitos de grasa hepática.....	133

IV.3.2.6 Colesterol HDL y depósitos de grasa hepática.....	134
IV.3.2.7 Colesterol LDL y depósitos de grasa hepática.....	135
IV.3.2.8 Triglicéridos y depósitos de grasa hepática.....	136
IV.3.2.9 Glucosa y depósitos de grasa hepática.....	137
IV.3.4 Variable ecográfica.....	138
IV.3.4.1 IHRC y depósitos de grasa hepática.....	138
IV.4 OTRAS CORRELACIONES DE INTERÉS.....	139
IV.4.1 Correlación lineal simple entre los niveles séricos de GPT y las demás variables del estudio.....	139
IV.4.2 Correlación lineal simple entre el IHR y las demás variables del estudio.....	140
IV.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGGÍSTICA BINARIA DE LOS DEPÓSITOS DE GRASA HEPÁTICA Y LAS VARIABLES PREDICTORAS DEL ESTUDIO..	141
IV.6 ANÁLISIS DE PRECISIÒN DIAGNÓSTICA Y CURVAS ROC.....	143
IV.6.1 Curva ROC para la GPT.....	143
IV.6.2 Curva ROC para el IHRC.....	148

IV.6.3 Análisis de precisión diagnóstica para la combinación de los niveles séricos de GPT y el IHRC en el diagnóstico del HGNA.....	154
V. DISCUSIÓN.....	157
VI. CONCLUSIONES.....	169
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	172

I. INTRODUCCIÓN

I.1 CONCEPTO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El término Hígado Graso No Alcohólico (HGNA) hace referencia a la presencia de grasa en el hígado en personas con ingesta etílica inferior a 140 gramos a la semana.

Se acepta que la cantidad de grasa hepática necesaria para establecer el diagnóstico de HGNA, se expresa como el porcentaje de grasa respecto al tejido hepático total, y ha de ser superior al 5% [1]. Su valoración, de forma definitiva, se puede realizar mediante biopsia hepática o por Espectroscopia por Resonancia Magnética del Hidrógeno¹ (ERM-H¹).

Inherente al concepto de HGNA está la definición del umbral del consumo de alcohol, o el significado de “no alcohólico”, que permite excluir al alcohol como causa de esteatosis. En la actualidad, se acepta que cantidades superiores a 20-40 gramos/ día en hombres y 20 gramos/ día en mujeres puede ser causa de hígado graso [2]. Además de la verificación de la abstinencia alcohólica, consustancial a la definición de HGNA es la exclusión de otras causas potenciales de esteatosis hepática, que se definirán más adelante.

I.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1952, Zelman y cols fueron los primeros en describir la existencia de excesiva cantidad de grasa en el hígado de personas obesas sin consumo de alcohol [3]. Unos años más tarde, en 1958, Westerwater y Fainier describieron la presencia de alteraciones en las pruebas de función y morfología hepática en pacientes obesos, y que estos parámetros mejoraban con la pérdida de peso [4].

El término HGNA fue usado por primera vez por Heribert Thaler y cols en la literatura científica alemana en 1960 [5]. Posteriormente, en 1881, Ludwig y cols describieron la presencia de inflamación y necrosis asociadas a esteatosis en biopsias hepáticas, y a este proceso se le denominó Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA)[6].

Desde entonces ha habido una explosión de interés científico por el conocimiento de este tema. Como prueba, si realizamos una búsqueda en PubMed con el término “*non alcoholic fatty liver*”, aparecen más de 3.000 referencias bibliográficas en los últimos años.

I.3 EPIDEMIOLOGÍA

El HGNA es la enfermedad hepática más diagnosticada en los países occidentales [7], con una prevalencia que oscila entre el 20% y el 30% [1], y amenaza con convertirse en un serio problema de salud pública [8;9] ya que no solo se considera como capaz, en algunos casos, de evolucionar a esteatohepatitis y cirrosis [10;11], sino que también se ha asociado con resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia [8;12] y enfermedades cardiovasculares [13-18]. El HGNA es especialmente prevalente en pacientes obesos. Así, en un estudio basado en necropsias de sujetos no seleccionados de la población general, Wanles y Lentz [19] encontraron esteatosis en el 70% de los pacientes obesos y en el 35% de los no obesos, y EHNA en el 18,5% de los obesos y en 2,7% de los no obesos había hallazgos de inflamación y fibrosis. Otros estudios realizados en obesos, mediante biopsias, muestran una prevalencia de HGNA alrededor del 60% y entre un 20% y un 25% de EHNA [20]. Además, cuando se estudian pacientes diabéticos se observa que un 75% de los diabéticos tipo 2 tienen HGNA [12;21]. Este proceso también afecta a la población infantil, estimándose una prevalencia de HGNA cercana al 2% entre niños y adolescentes [22].

Estudios epidemiológicos sugieren que hay una distribución uniforme de HGNA entre hombres y mujeres, aunque hay variaciones de género entre las

diferentes tipos de gravedad. En numerosas series, se observa que las mujeres tienen la enfermedad más avanzada que los varones, lo que sugiere que en el género femenino el curso de la enfermedad podría ser más agresivo [23].

Diversos estudios muestran variaciones raciales, observándose que el HGNA parece ser menos prevalente en afroamericanos en comparación con europeos e hispanoamericanos [24]. Esto puede deberse a diferencias genéticas en la distribución de la grasa corporal o en la termogénesis metabólica [25].

También se han descrito asociaciones entre gemelos, lo que se sugiere que hay factores genéticos que predisponen al desarrollo de EHNA [26].

1.4 ETIOPATOGENIA

1.4.1 Factores etiológicos.

El HGNA puede ser causado por múltiples factores etiológicos. La causa más frecuente es la obesidad. Si bien hay numerosos procesos patológicos asociados que pueden causarlo, los cuales enumeramos a continuación, para posteriormente describir los mecanismos patogénicos.

Procesos etiológicamente relacionados con la aparición de HGNA [27]:

- Resistencia a la insulina [28]
- Obesidad [19]
- Diabetes mellitas tipo 2 [29]
- Hiperlipidemia [30]
- Edad avanzada, sexo femenino [31]
- Sobrecarga de los depósitos de hierro [31]
- Trastornos nutricionales asociados a medidas terapéuticas contra la obesidad [31]
 - Por dietas hipocalóricas
 - Por cirugía bariátrica
 - Derivación yeyunoileal
 - Derivación yeyuno cólica
 - Gastroplastia

- Derivación biliopancreática
 - Por resección intestinal amplia
- Trastornos alimentarios y anomalías de la nutrición [31]
 - Anorexia, ayuno, bulimia
 - Nutrición parenteral total
- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal de distintas causas [32].
- Inducidas por fármacos / sustancias químicas [31]
 - Amiodarona
 - Maleato de perhexilina
 - Bloqueadores de los canales del calcio
 - Glucocorticoides a dosis altas
 - Estrógenos sintéticos
 - Tamoxifeno
 - Cloroquina
 - Síndrome del aceite tóxico
 - Dimetolformamida
- Enfermedades metabólicas [27]
 - Enfermedad de Wilson
 - Glucogenosis tipo I
 - Abetalipoproteinemia
- Síndromes que asocian grave resistencia a la insulina [27]
 - Lipodistrofia (general o parcial)
 - Síndromes HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, acantosis nigricans)

- Disfunción pituitaria e hipotalámica y otras enfermedades endocrinas [27]

I.4.2 Otras patologías asociadas.

Debido a su asociación con el síndrome metabólico, el HGNA, se encuentra frecuentemente en pacientes con obesidad, diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, hiperuricemia y síndrome de ovarios poliquísticos [33;34].

Cada vez se describen más casos de pacientes con IMC normal, aunque estas personas suelen tener obesidad central o resistencia a la insulina no diagnosticada [33;34] . También se ha observado en apnea del sueño asociada a la obesidad y lipodistrofia [35], enfermedades peroxisomales [36], mitocondriopatías [37], enfermedad de Weber-Christian [38], síndrome de Mauriac [39], lipomatosis de Madelung [40], enfermedad de Wilson [41], exposición a los disolventes industriales [42], fármacos: amiodarona [43], tamoxifeno [44], antiretrovirales [45] y metotrexate [46], enfermedad celiaca [47] y abetalipoproteinemia [48].

Muchos de estos trastornos tienen en común el metabolismo anormal de la grasa y / o disfunción mitocondrial.

I.6.2 Mecanismos patogénicos: teoría del doble impacto.

Los mecanismos patogénicos que dan lugar a la aparición de HGNA aún no están bien definidos, de modo que algunos de ellos son hipótesis. No obstante, actualmente tiende a aceptarse la teoría del “doble impacto”.

En el “primer impacto”, la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en el depósito de ácidos grasos y triglicéridos en el hepatocito, lo que daría lugar a la esteatosis, la cual puede permanecer estable muchos años. Estos hepatocitos cargados de lípidos son susceptibles de sufrir un “segundo impacto” en el que intervendrían factores adicionales que condicionarían la aparición de estrés oxidativo y peroxidación lipídica, que en algunos pacientes ocasionarían inflamación, necrosis y lesiones típicas de la esteatohepatitis [49].

Es importante aclarar que hay una gran variabilidad individual entre los pacientes con HGNA; la mayoría solo desarrollan esteatosis (80%), algunos evolucionan a esteatohepatitis (18%), y tan solo unos pocos del total llegan a cirrosis hepática (2%), a menudo filiada como criptogénica por haber perdido sus características específicas originales de HGNA [50] . Por ello, se necesitan estudios para comprender mejor los factores nutricionales, ambientales y genéticos que pueden modular la susceptibilidad a enfermar de estos pacientes. A continuación pasamos a describir los mecanismos patogénicos actualmente aceptados.

I.4.3.1 Primer impacto: desde la resistencia a la insulina hasta la esteatosis.

Se acepta que los factores que condicionan la aparición de esteatosis son: resistencia a la insulina, mayor aflujo de ácidos grasos al hepatocito, menor eliminación de triglicéridos por el hígado y menor oxidación de ácidos grasos.

Resistencia a la insulina.

Se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus funciones biológicas en tejidos diana como son el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. La resistencia a la insulina es un factor patogénico clave y reproducible en el HGNA [12;51-53]. Las células de los tejidos en los que actúa la insulina tienen un receptor de membrana para ella. Cuando la insulina se acopla a su receptor, éste actúa como una tirosinasa e induce una fosforilización de varias proteínas intracelulares denominadas sustratos del receptor de la insulina (SRI), de los cuales, el mejor estudiado es el SRI-1, que induce la translocación del transportador de glucosa GLUT-4, desde sus vesículas de almacenamiento citoplasmático a la membrana celular, y así incrementa la captación de glucosa [54]. Es decir, la insulina aumenta la captación de glucosa porque hace que haya más GLUT-4 en la superficie de las membranas celulares. En las vesículas, o endosomas citoplasmáticos, donde se localiza el GLUT-4 también se localizan los receptores de la transferrina y el GLUT-1. En pacientes obesos, se ha observado una expresión disminuida del gen de GLUT-4 en la membrana plasmática de adipocitos y miocitos, que causa insuficiente captación celular de glucosa y unas altas

concentraciones tanto de glucosa como de insulina, que es la manifestación bioquímica de la resistencia a la insulina en estos pacientes [49].

Aparte de lo anterior, uno de los principales mecanismos que contribuyen a la resistencia a la insulina es el estímulo crónico de la enzima IKK- β (*inhibitor kappa beta kinase*). El estímulo crónico de la enzima IKK- β promueve la activación de un factor nuclear kappa-beta (NF- $\kappa\beta$), que es un factor de transcripción relacionado con la producción de citoquinas inflamatorias, fundamentalmente con el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), mediante cambios en la fosorilización de la serina en lugar de tirosina en el SRI-1, lo que altera la señal intracelular ocasionada por el acoplamiento de la insulina a su receptor [55]. Normalmente, el NF- $\kappa\beta$ se encuentra de forma inactiva en el citoplasma debido a que está unido a la proteína IKK [56]. Las concentraciones elevadas de ácidos grasos y la formación de radicales libres de oxígeno (RLO) tienen la capacidad de activar la IKK-beta que desacopla al NF- $\kappa\beta$ de la IKK, y por tanto queda libre para migrar al núcleo e iniciar procesos de transcripción, lo que dará lugar a formación de TNF- α [57]. Dado que el TNF- α también activa la IKK- β se inicia un proceso de retroalimentación que perpetua la resistencia a la insulina y contribuye a la patogenia del HGNA [58].

Actualmente, se acepta que los adipocitos pueden tener un papel central en el desarrollo de la resistencia a la insulina y del HGNA. El adipocito es un importante órgano endocrino que puede desencadenar un proceso

inflamatorio que facilite la evolución a esteatohepatitis, al ser capaz de secretar sustancias como el TNF- α , la leptina y la resistina, además de ácidos grasos libres cuya concentración se relaciona con la resistencia a la insulina. Por tanto, la obesidad debe considerarse una entidad proinflamatoria, y el hígado, así como otros tejidos están expuestos a las citoquinas producidas en el tejido adiposo [49].

Aumento de ácidos grasos en el interior de los hepatocitos.

En la esteatosis hepática, se acepta que el aumento de los ácidos grasos en el interior de los hepatocitos se debe, por un lado, a un aumento de su llegada vía sanguínea procedente de la lipólisis, y por otro, a un incremento de la síntesis de novo en el propio hepatocito [59]. Durante el ayuno, los ácidos grasos que llegan al hígado provendrán de la hidrólisis de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo. En condiciones normales, las catecolaminas, el glucagón y la hormona de crecimiento estimulan esta lipólisis, y la insulina la inhibe. Sin embargo, en situaciones de resistencia a la insulina, a pesar de la hiperinsulinemia, no se produce la supresión que normalmente ésta ejerce sobre la lipólisis, sino que hay un aumento de la producción de ácidos grasos por parte de los adipocitos, lo que comporta un mayor aporte de ácidos grasos al hepatocito, donde prevalece la esterificación sobre la oxidación; esta reserva aumentada de ácidos grasos esterificados puede almacenarse en su citosol como triglicéridos o dirigirse a la síntesis de VLDL [60]. Además, la hiperinsulinemia, al inhibir la síntesis de

las apolipoproteínas B, disminuye la exportación de las VLDL, lo que provoca una acumulación de triglicéridos en el hepatocito, dando lugar a la esteatosis. Otro mecanismo de acúmulo de ácidos grasos es la síntesis de novo, lipogénesis o neosíntesis de ácidos grasos en el propio hepatocito, que está regulada de forma independiente por la insulina y la glucosa [61;62], y además está incrementada en la resistencia a la insulina por la insulinemia asociada a ésta.

Así, la hiperinsulinemia puede estimular la lipogénesis al inducir en el hígado la enzima SREBP-1c (*sterol regulatory element-binding protein-1c*) que es una de las tres formas isomorfas de la SREBP pertenecientes a la familia de los factores de transcripción. La SREBP-1c en el núcleo del hepatocito activa, mediante transcripción, los genes requeridos para lipogénesis de ácidos grasos y facilita de esta forma la aparición de esteatosis [62]. Otra acción de la SREBP-1c la realiza en la membrana mitocondrial donde activa la ACC-2 (*acetil CoA carboxilasa 2*) que produce manonil-coenzima a (CoA), lo cual hace que se inhiba la CPT-1 (*carnitine palmitoyl transferase-1*) que es la que transporta los ácidos grasos al interior de la mitocondria para su oxidación. El resultado es que hay más ácidos grasos libres en el hepatocito y está reducida su oxidación mitocondria.

Simultáneamente la hiperglucemia puede estimular la lipogénesis al activar otra enzima denominada ChREBP (*carbohydrate response element binding protein*), que activa la L-PK (*liver-type pyruvate kinase*) en todos los genes

responsables de la lipogénesis [61] dando lugar a la neosíntesis de ácidos grasos.

Por tanto, la acción sinérgica de la SREBP-1c y de la ChREBP, debidas a hiperinsulinemia e hiperglucemia, activan los mecanismos necesarios para convertir el exceso de glucosa en ácidos grasos. Además, como consecuencia de la mayor producción de malonil-coA al inhibirse la proteína CPT-1 (*carnitine palmitoyl transferase-1*), en el caso de la resistencia a la insulina los ácidos grasos provenientes de la lipólisis en el tejido adiposo así como los derivados de la lipogénesis de novo, en vez de oxidarse en la mitocondria, se esterifican preferentemente a triglicéridos [63] lo que facilita la aparición de esteatosis.

El tercer factor implicado en la esteatosis son los receptores del peroxisoma proliferante activado (PPAR) que pertenecen a la familia de los receptores nucleares. Hay tres isotipos de PPAR: PPAR- α , PPAR- β y PPAR- γ que controlan el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, la oxidación de ácidos grasos, el metabolismo de la glucosa y la inflamación vascular asociada a aterogénesis. Los PPAR- γ son necesarios para la normal diferenciación del adipocito [64]. En el hígado los PPAR están a concentraciones muy bajas y aumentan en modelos animales con resistencia a la insulina y esteatosis [27]. Activados por los ácidos grasos libres, los PPAR aumentan la beta oxidación, disminuyendo su reserva para la síntesis de triglicéridos y formación de VLDL. Por otro lado, la SREBP-1c puede activar los PPAR- γ . La alteración genética de los PPAR- γ da

lugar a esteatosis con independencia de hiperglucemia o hiperinsulinemia [65]. Las tazolidinedionas disminuyen los ácidos grasos circulantes al aumentar la actividad de los PPAR- γ en los adipocitos.

I.4.3.2 Segundo impacto.

La esteatosis hepática, con sus elevadas concentraciones de ácidos grasos libres, es susceptible de un “segundo impacto” en el que mediante estrés oxidativo y peroxidación lipídica, a través de un hiperaflujo de electrones a la cadena respiratoria mitocondrial produciría un aumento de de la producción de RLO que sería el causante de las lesiones inflamatorias típicas de la EHNA [49].

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre sustancias oxidantes y antioxidantes. Los principales oxidantes son el superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el hidróxilo (OH^-) que provienen de las mitocondrias, microsomas y peroxisomas. En la EHNA hay grandes concentraciones de ácidos grasos libres y una elevada beta oxidación mitocondrial, con un gran aumento de producción de oxidantes. Los pacientes con EHNA presentan lesiones mitocondriales [66] que ocasionan una interrupción del flujo de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial y producción de RLO. Estos oxidantes peroxidan la membranas celulares y se liberan citocinas

proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), el factor de crecimiento tumoral beta 1 (TGF- β 1), la interleucina 8 y los ligandos Fas.

Se sugiere que estas citocinas producen daño hepático y perpetúan la resistencia a la insulina y una mayor producción de TNF- α . El TNF- α y el TGF- β 1 activan las caspasas responsables de la apoptosis [52]. La interleucina 8 activa los neutrófilos y TGF- β 1 interviene en la formación de cuerpos de Mallory y colágeno por parte de las células estrelladas [67].

Los productos derivados del daño de las membranas celulares también están implicados en las lesiones de la EHNA mediante la peroxidación lipídica [68]. A diferencia de los RLO, estas sustancias, con vida media más larga amplían los efectos del estrés oxidativo. Entre otros efectos disminuyen la exportación de VLDL, con acumulación de triglicéridos en el hígado; producen toxicidad directa con aumento de TNF- α ; promueven el aflujo de células inflamatorias al hígado; disminuyen los antioxidantes naturales tipo glutatión; inducen la formación de cuerpos de Mallory; y aumentan la síntesis de colágeno por las células estrelladas. Todo ello induce necrosis hepatocitaria, con inflamación y fibrosis (marcadores histológicos de la EHNA) [49].

I.4.3.3 Otros mecanismos implicados.

I.4.3.3.1 Adipocinas.

El adipocito segrega adipocinas (proteínas bioactivas) que intervienen en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos como son: la leptina, la adiponectina, la resistina y el TNF- α .

La leptina regula la ingesta alimentaria y el gasto energético, y modula las respuestas inmunitaria e inflamatoria [69]. Hay estudios que relacionan concentraciones elevadas de leptina con la gravedad de la esteatosis hepática [70].

La adiponectina es una hormona producida por el tejido adiposo periférico y protege al hepatocito de la acumulación de lípidos al aumentar la beta oxidación de ácidos grasos y disminuir el contenido de triglicéridos del hígado. En la dislipemia, la obesidad y la diabetes los niveles de adiponectina están disminuidos [71].

La resistina inhibe la acción de la insulina en modelos animales, aunque en humanos con resistencia a la insulina su expresión no está aumentada [72].

El TNF- α aumenta la resistencia a la insulina, favorece la esteatosis y es un agente proinflamatorio de la EHNA [73].

I.4.3.3.2 Ligandos Fas.

En condiciones normales los hepatocitos expresan en sus membranas ligandos Fas (perteneciente a la familia del TNF), pero no los producen. Sin embargo, cuando se activan los NF- κ B los hepatocitos pueden sintetizar ligandos Fas que pueden actuar sobre los receptores de los hepatocitos vecinos causando muerte celular [74].

I.4.3.3.3 Hierro.

La mayoría de los pacientes con sobrecarga primaria de hierro no debida a hemocromatosis presentan resistencia a la insulina [75]. Además una concentración elevada de ferritina no refleja obligatoriamente un incremento del hierro hepático, sino que puede deberse a la propia esteatohepatitis y considerarse como un reactante de fase aguda.

I.4.3.3.4 Endotoxinas bacterianas.

La liberación de productos bacterianos (polisacáridos) desde el intestino hacia el hígado, a través de la vena porta podrían activar sustancias proinflamatorias como el TNF- α . Además estudios en ratas con sobrecrecimiento bacteriano han sugerido que el etanol producido por la fermentación en caso de sobrecrecimiento bacteriano también podría contribuir al desarrollo de esteatosis [32].

I.4.3.3.5 Fármacos.

Fármacos con propiedades lipofílicas (tamoxifeno, amiodarona, etc.) que pueden atravesar la membrana mitocondrial y en el interior de la mitocondria inhibir la beta oxidación (causando esteatosis) y bloqueando la cadena respiratoria (generando RLO) pueden dar lugar a HGNA [37].

I.5 HISTOLOGÍA

En la valoración del espectro de hallazgos histológicos del HGNA tienen particular importancia la cantidad y tipo de grasa (macro y microvesicular), la inflamación lobular (aguda y/ o crónica) y la fibrosis (zona 3 y portal), que permiten catalogar los distintos estadios evolutivos.

Además, los hallazgos histológicos en los niños pueden diferir de las de los adultos. Uno de los hallazgos histopatológicos de las EHNA en adultos es la presencia de fibrosis perisinusoidal (zona 3), sin embargo en la población infantil la fibrosis portal es más característica [76] .

I.5.1 Clasificación y estadio histopatológico.

Brunt y cols [77] han propuesto un sistema de clasificación basada en la presencia y grado de los hallazgos histopatológicos más importantes que se recogen a continuación:

Grado 1, leve

- Esteatosis: predominantemente macrovesicular, rango máximo desde < 33% hasta > 66% de los lóbulos.
- Balonización: ocasional, hepatocitos de la zona 3.
- Inflamación lobular: dispersa y leve aguda (polimorfos) y crónica (mononucleares).
- Inflamación portal: nula o leve.

Grado 2, moderada

- Esteatosis: cualquier grado, se mezclan macrovesicular y microvesicular.
- Balonización: presente en zona 3.
- Inflamación lobular: se pueden observar polimorfos asociados a hepatocitos balonizados y / o fibrosis pericelular, inflamación crónica leve.
- Inflamación portal: ninguna, leve o moderada.

Grado 3, severa (esteatohepatitis)

- Esteatosis: normalmente > 66% (zona 3 o paraacinar), normalmente esteatosis mixta.
- Balonización: predominantemente zona 3, marcada.
- Inflamación lobular: aguda y crónica dispersa, polimorfos concentrados en zona 3, áreas de balonización y fibrosis perisinusoidal.
- Inflamación portal: leve o moderada, no marcada.

Estadios o fases (requiere la técnica del tricrómico de Masson o equivalente):

- Estadio 1: zona 3 con fibrosis perivenular, perisinusoidal o pericelular, focal o difusa.
- Estadio 2: como el estadio 1 con más fibrosis portal focal o difusa.
- Estadio 3: puentes de fibrosis focal o difusa.
- Estadio 4: cirrosis con o sin fibrosis residual perisinusoidal.

El estadio 4 incluiría EHNA con cirrosis, cirrosis con hallazgos de EHNA y cirrosis criptogénica [50]. Se acepta que la cirrosis criptogénica puede presentarse como la fase tardía de la EHNA que ha perdido los hallazgos necroinflamatorios y esteatósicos en más de un 80% de los pacientes.

I.6 ASPECTOS CLÍNICOS

I.6.1 Manifestaciones clínicas.

La mayoría de los sujetos con HGNA se encuentran asintomáticos [78], lo que conduce a que más de la mitad de estos sujetos permanezca sin diagnosticar hasta que surgen complicaciones.

La mayor parte de los diagnósticos se lleva a cabo tras estudiar a pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas observadas en pruebas rutinarias. No hay por tanto síntomas o signos específicos o patognomónicos.

I.6.2 Hallazgos de laboratorio.

Son poco específicos, solo el 50% de los pacientes con HGNA tienen elevados los niveles séricos de transaminasas [79]. A continuación se enumeran los hallazgos de laboratorio más habituales:

- Los niveles de transaminasas suelen ser normales o poco elevados y lo más típico es < 1,5 veces el límite superior de la normalidad.
- Hiperglucemia (asociada con diabetes).
- Hiperlipidemia (normalmente de triglicéridos) en aproximadamente un 20% a un 25%.
- Índices férricos anormales sin hemocromatosis.

I.7 DIAGNÓSTICO DEL HGNA

La definición original de HGNA requiere biopsia hepática con los hallazgos histopatológicos descritos en el apartado de histología, en individuos con consumo de alcohol < 20 g/día y serología negativa para hepatitis viral.

Se ha intentado cuantificar la cantidad de grasa necesaria para definir el HGNA mediante la concentración de triglicéridos o su valoración por medio de Espectroscopia por Resonancia Magnética del Hidrógeno¹ (ERM-H¹), y actualmente se acepta que existe HGNA cuando el porcentaje de grasa supera el 5% [1].

A continuación describimos los distintas pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas para el diagnóstico del HGNA.

I.7.1 Pruebas diagnósticas invasivas: Biopsia hepática.

El hallazgo de una gran vacuola grasa (macrovesicular) en el citoplasma de los hepatocitos desplazando el núcleo hacia la periferia es el hallazgo histológico típico de la esteatosis causada por el alcohol, la diabetes y la obesidad [23]. La esteatosis microvesicular caracterizada por múltiples vacuolas grasas de

pequeño tamaño rodeando al núcleo del hepatocito que está en posición central es típica del hígado graso agudo del embarazo y del síndrome de Reye [80]. La esteatohepatitis constituye el estadio intermedio, y asocia degeneración balonzante de los hepatocitos, infiltrado inflamatorio (neutrófilico o linfocítico) lobular y fibrosis pericelular (sinusoidal) en la zona central de los lóbulos o perivenular [23;81]. Con frecuencia, en este estadio, se observan a nivel perinuclear unos cuerpos eosinófilos, compuestos por filamentos de queratina, llamados cuerpos de Mallory o hialina de Mallory. En este estadio, la esteatohepatitis no alcohólica presenta un predominio de infiltrado inflamatorio lobular linfocitario y un menor número de cuerpos de Mallory que la esteatohepatitis alcohólica. Esteatohepatitis con cirrosis es el estadio final, y se caracteriza por extensa fibrosis rodeando nódulos hepáticos y hepatocitos poco cargados de lípidos [77].

En resumen, los hallazgos histológicos de la HGNA son muy similares a la esteatosis producida por el alcohol y la distinción se hace fundamentalmente en base a la ingesta etílica.

Las limitaciones de la biopsia se deben en primer lugar a que es un procedimiento invasivo, no exento de estrés para el médico y para el paciente que en la mayor parte de los casos está asintomático, y con un porcentaje de complicaciones del 0,5% [82] que lo hace inadecuado como método de screening para una patología que afecta casi a un tercio de la población adulta de los países occidentales. En segundo lugar, esta sujeto

error de muestra [83;84]. En tercer lugar, hay una gran variabilidad intra e inter observador [82-85]. Y además es un procedimiento caro ya que requiere un día de ingreso hospitalario.

I.7.2 Pruebas diagnósticas no invasivas.

Diversas técnicas de imagen pueden emplearse para hacer un diagnóstico no invasivo del HGNA.

I.7.2.1 Ecografía o ultrasonidos (US).

Los principales hallazgos ecográficos observados en el HGNA son el aumento de la ecogenicidad del hígado, el borramiento de los márgenes vasculares intrahepáticos y el aumento de la atenuación acústica. La hiperecogenicidad es debida al incremento de las interfases acústicas resultantes del aumento de las vacuolas grasas intrahepatocitarias. Las principales ventajas de los US son su disponibilidad, su bajo coste y que están exentos de efectos adversos.

La clasificación clásica de la esteatosis hepática mediante US en grados: esteatosis leve, la ecogenicidad del hígado es superior a la del riñón derecho; esteatosis moderada, el aumento de la ecogenicidad hepática borra las paredes de los vasos portales; y esteatosis grave, el aumento de la ecogenicidad hepática perturba la transmisión del sonido y no se consiguen visualizar segmentos profundos del hígado ni el diafragma, ha sido criticada

por diversos autores porque al ser operador, equipo, y transductor dependiente es inadecuada para cuantificar los depósitos de grasa hepática debido a la gran variabilidad intra e inter observador [86;87]. Otro inconveniente es que los US son ineficaces en la detección de depósitos grasos inferiores al 30% [86].

I.7.2.2 La tomografía computarizada (TC).

Desde la introducción del multidetector, se ha incrementado el uso de la TC en la detección de la patología hepática [88]. Entre los estudios de TC, la TC sin contraste intravenoso es considerada la mejor modalidad TC para la estimación de la grasa hepática con la simple medida de las unidades Hounsfield (UH) [88-90]. Los valores de atenuación hepática mediante TC son inversamente proporcionales al contenido de grasa hepática, basta con seleccionar una región de interés (ROI) y medir el coeficiente de atenuación hepático en UH. Se diagnóstica esteatosis hepática cuando la atenuación hepáticas es menor de 48UH [91;92], el rango de normalidad es de (50-65) UH. Con respecto a la técnica TC *dual-energy* la mayoría de los autores hace referencia a la escasez de estudios de validez sobre la precisión diagnóstica en la predicción de la esteatosis hepática basada en las diferencias de atenuación hepática con dos niveles de energía [93;94].

Las principales desventajas de la TC para la cuantificación de la esteatosis hepática son el empleo de radiaciones ionizantes, la interferencia de los

depósitos de hierro hepática y su baja sensibilidad para grados de esteatosis inferiores al 30% [95]. También se han realizado estudios TC con contraste iodado iv [96] donde a los inconvenientes anteriores hay que sumarles los derivados de la administración de contraste iv (coste, posibles efectos adversos) y la influencia de éste en la atenuación hepática.

I.7.2.3 Resonancia magnética (RM).

La RM es uno de los métodos más sensibles para la detección y cuantificación de los depósitos grasos del hígado [97]. En secuencias convencionales potenciadas en T1, la grasa aparece hiperintensa. Sin embargo las secuencias convencionales spin eco (SE) son poco sensibles para la detección y cuantificación de la grasa hepática [98]. La cuantificación de la grasa hepática, mediante RM, puede estimarse mediante técnicas basadas en el desplazamiento químico (*Chemical Shift*) o con espectroscopia (ERM).

Imagen basada en el desplazamiento químico.

Se basa en las diferencias entre las frecuencias de precesión de los protones de la grasa (-CH₂) y del agua (-OH), lo cual hace que se observe una pérdida de señal en las imágenes fuera de fase comparadas con las imágenes en fase [98] cuando hay acúmulo de grasa hepática. A más pérdida de señal más depósitos de grasa. Las referencias que se suelen utilizar son la intensidad de

señal del músculo y la del bazo. Se suelen utilizar secuencias eco de gradiente (GRE). Recientemente,* [99] se han usado secuencias *fast* SE con saturación grasa para la cuantificación de la grasa hepática con mejores resultados ya que las secuencias *fast* SE tienen menos susceptibilidad magnética que las secuencias GRE.

Dixon [100] ideó un método con dos imágenes (*two-point*) para la cuantificación de la grasa hepática basado en la adición y sustracción de la señal hepática de las imágenes en fase y fuera de fase, pero debido a su elevado tiempo de adquisición y su baja sensibilidad en campos magnéticos inhomogéneos fue sustituido por método con tres imágenes (*three-point*) donde la tercera imagen era la suma de las imágenes en fase y fuera de fase aunque su largo tiempo de adquisición y los efectos T1 y T2 lo hacen inadecuado para la cuantificación de los depósitos de grasa hepática [101] .

Se han utilizado múltiples variantes del método, pero tras el desarrollo de las técnicas *fast* GRE, se modificó el método de Dixon, similar al original, pero con tiempo de eco (TE) y tiempo de repetición (TR) muy cortos que permiten reducir el tiempo de adquisición y realizar el estudio en apnea.

La intensidad de señal en fase es debida a la señal del agua más la señal de la grasa, y la intensidad de señal fuera de fase es debida a la señal del agua menos la señal de la grasa. Si llamamos a SI-IP al cociente de la intensidad de señal del hígado entre la del bazo en secuencias en fase pT1, y SI-OP al

cociente de la intensidad de señal del hígado entre la del bazo en secuencias fuera de fase pT1; el porcentaje de señal del hígado que es debida a la grasa hepática se estima como $[(SI-IP) - (SI-OP)] / 2x (SI-IP) \times 100$ [99]. Esta fórmula es el llamado método Dixon *two-point* normalizado por el bazo. Este método permite una cuantificación de los depósitos de grasa hepática >15% [102].

Imagen *fast* SE con saturación grasa.

Es como el método Dixon modificado, utilizando secuencias SE pT2 con y sin saturación grasa en vez de secuencias GRE pT1 en fase y fuera de fase. Con este método, se puede calcular el porcentaje de disminución de la intensidad señal hepática en secuencias *fast* SE pT2 con saturación grasa (SI-FS) en comparación con la intensidad de señal en secuencias fase SE pT2 sin saturación grasa (SI-NF) por medio de la fórmula: $[(SI-NF) - (SI-FS)] / 2x (SI-NF) \times 100$. En SI-FS y SI-NF también se puede hacer normalización con la señal esplénica.

Las limitaciones de la RM, para la cuantificación de los depósitos de grasa hepática, se deben a la variabilidad de resultados obtenidos con diferentes equipos de RM, a la gran variedad de métodos Dixon modificados empleados por los distintos autores, a su limitación en la cuantificación de cantidades de grasa por debajo del (10-15)% [103] y a los artefactos de susceptibilidad magnética debidos a los depósitos de hierro hepático.

I.7.2.4 Espectroscopia por RM del protón del hidrógeno¹ (ERM-H¹)

La ERM-H¹ mide directamente la composición química de los tejidos en base a que cada uno tiene una frecuencia de precesión que puede separarse y medirse en el voxel de interés [104;105] y actualmente constituye el método no invasivo más preciso para la cuantificación de la esteatosis hepática [105-108]. Un metaanálisis publicado en 2011 sobre 9.597 artículos sobre el tema concluye que debe considerarse como el método más preciso para la determinación del contenido de grasa hepática [97]. Incluso se ha aplicado en estudios a la población general para determinar la prevalencia de esteatosis [1].

Recientemente, en un estudio poblacional en sujetos sin patología hepática identificable ni factores de riesgo asociados a la HGNA y con test bioquímicos de función hepática normales, se estudió mediante ERM-H¹ hepática a estos sujetos observando que el percentil 95 de contenido hepático de triglicéridos correspondía a 55,6 mg/g [1]. Un contenido de grasa hepática mayor de 50 mg/g (5% del peso seco) es considerado diagnóstico de esteatosis [1;109-112].

La ERM-H¹ ha demostrado excelente correlación con la biopsia hepática [1;97;105;106;108;113-116] y es capaz de monitorizar los cambios de la misma de forma seriada [117].

La ERM-H¹ se considera sensible para detectar una variación < 0,5% en la cantidad de grasa hepática [105]. Además, a diferencia de la RM o la TC, es invulnerable a la confusión provocada por los efectos de las sobrecargas de hierro, glucógeno o fibrosis hepática [118].

Para la cuantificación de los depósitos de grasa hepática se pueden utilizar varias secuencias. La secuencia PRESS (*point-resolved spectroscopy*) y la STEAM (*stimulated echo adquisición mode*) son las habituales. La secuencia PRESS es una secuencia multieco que usa pulsos de 90° - 180° - 180°, de disparo único, con un largo TE y TR que permite una magnífica determinación de metabolitos. La secuencia STEAM es una secuencia multieco que utiliza pulsos de 90° - 90° - 90°. PRESS tiene mejor relación señal / ruido que STEAM y es la más usada para determinar metabolitos (colina, glutamina, etc.). La cuantificación de la grasa hepática no necesita alta relación señal / ruido y como STEAM es menos sensible que PRESS a los errores por acoplamiento J, es más precisa para cuantificar la grasa hepática [119;120]. Los estudios se suelen hacer con técnica univóxel ya que con técnica multivóxel se prolonga demasiado el tiempo de adquisición [106].

La cuantificación de los triglicéridos hepáticos se calcula sumando al área bajo la curva espectral de los lípidos hepáticos de (0,9 - 3,0) partes por millón (ppm). Los resultados se muestran en forma de proporciones. Los valores que

se obtienen son en forma de Fracción grasa (Fgrasa) que es el porcentaje de grasa del total del vóxel estudiado (que incluía agua y grasa):
$$Fgrasa = \frac{Grasa}{(Grasa + Agua)} \times 100.$$

Sus principales inconvenientes son la complejidad de su análisis y su disponibilidad para la práctica clínica.

I.8 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Hay estudios de pacientes con HGNA que constatan que a los 10 años de seguimiento, un 5% de los sujetos presentaban ya EHNA en progresión a cirrosis [121]. Otros trabajos confirman la posible progresión a cirrosis de esta entidad en un porcentaje significativo de casos [122], aunque parece ser mucho más frecuente la comorbilidad asociada con el síndrome metabólico, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y las complicaciones derivadas de estos procesos [8;9;13;14;16-18;52].

Predictores de enfermedad avanzada.

Numerosos estudios han sugerido predictores clínicos de histología avanzada. Entre ellos la edad mayor de 40 o 50 años, la severidad de la

obesidad, o hiperlipidemia (especialmente hipertrigliceridemia) se encuentran entre los más estudiados [23;50;76;121;123]. El papel del género femenino es más variable en los diferentes estudios, pero el relativo incremento de la prevalencia de mujeres con estadios más avanzados de la enfermedad sugiere el género femenino como un factor de progresión [121;123]. Otros predictores de enfermedad avanzada son el aumento de la aspartato aminotransferasa (GOT) y de la alanino aminotransferasa (GPT) y el cociente GOT/GPT mayor de 1. [121;124;125]. Sin embargo es bien conocido que puede haber enfermedad hepática avanzada con transaminasas consideradas en el rango de la normalidad en pacientes con HGNA. Desafortunadamente no hay estudios longitudinales que relacionen el nivel del transaminasas con el porcentaje de esteatosis hepática.

El tratamiento con antidiabéticos orales puede producir normalización de los niveles de transaminasas en estos pacientes [126]. Es importante señalar que estos factores no han sido estudiados adecuadamente como predictores de progresión en el tiempo, sino que indican la posibilidad de encontrar enfermedad avanzada en la biopsia. Aunque es probable que también aporten significado pronóstico a largo plazo. Lavine y cols [127] han presentado datos que sugieren el poder de predicción de la resistencia a la insulina y la elevación de las transaminasas.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1 HIPÓTESIS

En general, se asume que la elevación de transaminasas es debida a HGNA cuando otras causas de hepatopatía han sido excluidas [128]. Sin embargo, una proporción de pacientes con HGNA, que puede alcanzar hasta un 70% tienen transaminasas normales [79;129]. Por tanto, las transaminasas elevadas identifican tan solo un grupo menor de pacientes con HGNA, mientras que la mayoría pasaran desapercibidos.

Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que las transaminasas elevadas son un marcador fiable de presencia de grasa visceral como la esteatosis hepática, y a su vez un marcador de riesgo de diabetes, SM y ECV [130]. Además, estudios epidemiológicos recientes sugieren que el riesgo aumenta de forma significativa con valores de GPT inferiores a los actuales considerados como normales de 40 U/L [130]. Así, algunos pacientes con HGNA podrían no ser identificados porque el umbral de normalidad de los valores séricos de transaminasas, para este proceso, establecido de forma arbitraria, está excesivamente elevado.

Mediante nuestro estudio pretendemos aclarar, si en ausencia de otro tipo de hepatopatía, un nivel elevado de GPT constituye un biomarcador fiable de la cuantía de los depósitos de grasa hepática, y a partir de qué valor de GPT se establece esta relación. Esto aportaría nuevos datos sobre qué pacientes deberían ser asesorados acerca de su mayor riesgo de padecer enfermedades

hepáticas y extrahepáticas relacionadas con la HGNA, como son la diabetes, el SM y las ECV.

Por otro lado, si encontramos una prueba sencilla, barata y disponible de screening para el cribado de pacientes con HGNA, no estaría de más, a su vez, disponer de una herramienta diagnóstica que sea precisa, de bajo coste, disponible, que sea capaz de evaluar el contenido de grasa hepática de forma no invasiva y que sea fácil de realizar en la práctica clínica. Y para ello pretendemos valorar la utilidad diagnóstica de un nuevo método ecográfico cuantitativo, que evita la subjetividad del explorador.

II. 2 OBJETIVOS

1. Conocer si hay relación entre los depósitos hepáticos de grasa, cuantificados mediante ERM-H¹ 3T y los niveles séricos de GPT en el HGNA.
2. Determinar si el umbral de normalidad actual de los valores séricos de GPT es apropiado para valorar la presencia de grasa hepática en sujetos con HGNA.
3. Conocer si el contenido de grasa hepática guarda relación con las principales medidas antropométricas, el resto de enzimas hepáticas, el perfil sérico de lípidos y la glucosa.
4. Conocer si el nuevo método ecográfico del cálculo matemático del índice hepato-renal computarizado (IHRC) se relaciona con los depósitos de grasa hepática cuantificados mediante ERM-H¹ 3T.
5. Valorar la utilidad diagnóstica de la asociación de los valores séricos de GPT y el IHRC en pacientes con HGNA.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

III.1.1 Tipo de estudio

Para llevar a cabo los objetivos planteados en este trabajo, y descritos anteriormente, se diseñó un estudio transversal descriptivo sobre una muestra de población extrahospitalaria que acude a sus centros de salud, hospitales de referencia o al Centro Provincial de Prevención de Riesgos Laborales de Granada para realizarse exámenes de salud.

III.1.2 Ámbito de estudio

El estudio se lleva a cabo sobre sujetos de población de Granada y su área metropolitana en relación a los siguientes centros de reclutamiento:

- Centro de Salud Zaidín Sur.
- Centro de Salud Mirasierra.
- Hospital Universitario San Cecilio de Granada.
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.
- Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Granada.

III.1.3 Periodo de estudio

El reclutamiento de los sujetos se llevo a cabo entre los meses de noviembre de 2010 y mayo de 2011.

Previamente, en Centro de Diagnóstico de Granada, se realizaron las pruebas oportunas para cuantificar los depósitos de grasa hepática mediante ERM-H¹ 3T, con el objetivo de coordinar el personal investigador, comprobar la viabilidad de la metodología y obtener datos preliminares de la población, que permitieran una mejor planificación del estudio.

III.1.4 Sujetos de estudio

La muestra de población (n = 121) se recogió teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Sujetos de ambos sexos.
- Edad superior a 18 años.
- Acudir a realizarse un examen de Salud sin presentar signos ni síntomas de patología evidente.

Se excluyeron del estudio todos aquellos sujetos que presentaban al menos una de las características que figuran en los criterios de exclusión (Tabla 1):

Tabla 1. Criterios de exclusión

Criterios de exclusión

- Enfermedades agudas o crónicas de cualquier naturaleza.
- Hepatopatía vírica.
- Hepatopatía alcohólica.
- Hepatopatía tóxica o farmacológica.
- Hepatopatía autoinmune.
- Hepatopatía por medicamentos.
- Hemocromatosis.
- Enfermedad De Wilson.
- Delgadez extrema, IMC < 17 kg/m².
- Obesidad tipo III, IMC > 40 kg/m².
- Nefropatía médica.
- Enfermedades neoplásicas.
- Portador de marcapasos u otros dispositivos incompatibles con RM.
- Ingesta de alcohol > 20 g/día en hombres y > 10 g/día en mujeres.
- Menores de 18 años.

La serie de casos fue obtenida de forma consecutiva. Todos ellos eran sujetos previamente sanos que acudieron a dichos centros para exámenes de salud, en los que, entre otras exploraciones, se les realizó analítica general, con determinación de transaminasas, siguiendo el protocolo habitual establecido para las personas sin enfermedades agudas o crónicas. A los sujetos que se les descubrió elevación de transaminasas, fueron remitidos a los Servicio de Aparato Digestivo del HUSC y Virgen de las Nieves, donde se les realizó el estudio habitual de hipertransaminasemia, y se descartaron todas las patologías señaladas en el apartado de criterios de exclusión del estudio (Tabla 1), y una vez finalizado, se le propuso participar en el presente estudio. Por otro lado, a los sujetos con transaminasas normales, se les realizó un interrogatorio médico y se les propuso así mismo participar, siempre descartando los criterios de exclusión. A todos los sujetos, se les informó de los objetivos, y se recogió su consentimiento por escrito.

Este estudio ha sido aprobado por los Comités de Ética e Investigación de los Hospitales participantes.

III.1.5 Variables de estudio

Variables Dependientes.

Conforme a los objetivos del proyecto, la variable dependiente viene determinada por la cantidad de grasa hepática de los sujetos del estudio. Esta variable se midió mediante ERM-H¹ 3T, y se expresa como el porcentaje de grasa hepática de la muestra incluida en el vóxel de estudio del total de tejido hepático incluido en este vóxel. El vóxel empleado para la obtención del espectro fue de (30 x 30 x 30)mm.

Variables Independientes.

Las variables independientes se recogieron en tres grupos: a) a partir de la edad, sexo y medición de las principales características antropométricas de los pacientes relacionadas con el estudio, b) de la determinación de las variables bioquímicas fundamentales relacionadas con el proceso metabólico estudiado y c) mediante la obtención del índice hepato-renal computarizado (IHRC) tras la realización de una ecografía abdominal.

A continuación se enumeran las variables independientes y sus unidades de medida:

a) Edad, sexo y variables antropométricas:

- Edad (años).
- Sexo (hombre / mujer).
- Peso (kg).
- Altura (metros).
- Índice de masa corporal (kg/m^2).
- Perímetro abdominal (cm).

b) Variables bioquímicas:

- Transaminasa glutámico-oxalacética o también llamada aspartato aminotransferasa: GOT (U/l).
- Transaminasa glutámico-pirúvica o también llamada alanina aminotransferasa: GPT (U/l).
- Gamma-glutamil transferasa: GGT (U/l).
- Fosfatasa alcalina (U/l).
- Colesterol total (mg/dl).
- Colesterol HDL (mg/dl).
- Colesterol LDL (mg/dl).
- Triglicéridos (mg/dl).
- Glucosa (mg/dl).

c) Variable ecográfica

- Índice hepato-renal computarizado (IHRC).

III.2 METODOLOGÍA DE DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES

III.2.1 Determinación de la ingesta etílica y otros hábitos en relación con nuestro estudio.

A todos los sujetos pertenecientes al estudio, se les interrogó acerca de sus hábitos etílicos (ingesta diaria de alcohol, tipo de bebida, cantidad e inicio de la ingesta). En la mayoría de los casos, las respuestas fueron contrastadas con un interrogatorio al familiar más directo.

Además, se les interrogó sobre sus hábitos de vida y antecedentes patológicos.

III.2.2 Determinación de variables antropométricas.

Los sujetos fueron pesados y medidos por la mañana trascurridos al menos 8 horas de ayuno, descalzos y con ropa ligera, en la misma sala donde se realizó la prueba de US y previo a la realización de la misma. El IMC se calculó tras dividir el peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado. El

perímetro abdominal se midió, con una cinta métrica flexible, a mitad de camino entre la última costilla y la cresta iliaca.

III.2.3 Determinación de las variables bioquímicas.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el Hospital Universitario San Cecilio, transcurridas al menos 8 horas de ayuno, mediante kits comerciales según el protocolo habitual de determinaciones analíticas para el estudio de hipertransaminasemia de dicho centro.

A los sujetos se les realizó un análisis de sangre que incluía hemograma general, niveles séricos de enzimas hepáticas: GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina; perfil lipídico: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos; y glucosa sérica.

A los sujetos que provenían de la fase de reclutamiento con niveles de GPT > 40 U/l se les había realizado previamente determinaciones serológicas, de autoanticuerpos y de ferritina sérica para descartar hepatopatía viral, autoinmune o sospecha de hemocromatosis.

III.2.4 Determinación de la variable ecográfica: índice hepato-renal computarizado (IHRC).

A los sujetos se les realizó un estudio ecográfico general del abdomen en ayunas el mismo día de la medición de las variables antropométricas y la extracción sanguínea para determinar las variables bioquímicas.

Todos los estudios ecográficos se realizaron en el mismo equipo ecográfico modelo Acuson Antares de Siemens con un transductor *phased-array convex* CH4 multifrecuencia con un rango de (1,55-2,22) MHz por un mismo radiólogo con 18 años de experiencia. Todas las herramientas de configuración ecográfica, incluyendo ganancia, profundidad, y compensación ganancia-tiempo se ajustaron para cada estudio. Tras realizar al paciente una ecografía abdominal general, las imágenes ecográficas para la medición del IHRC se obtuvieron con el paciente en decúbito lateral izquierdo, a nivel de la línea axilar anterior, con abordaje subcostal, con el paciente en apnea, congelando la imagen cuando la visualización del hígado y del riñón (plano hepato-renal) era clara. Todas las imágenes se transmitieron de forma rutinaria al PACS (*Picture Archiving and Communication System*) modelo Synapse de Fujifilm del Hospital Universitario San Cecilio.

Medición del IHRC.

En la estación habitual de trabajo se seleccionó la imagen ecográfica digitalizada correspondiente al plano hepato-renal de cada paciente y del menú de herramientas se seleccionó la opción Región de Interés (ROI). Se realizó una ROI circular de aproximadamente 100mm^2 en el parénquima hepático, lo mas homogénea posible, excluyendo vasos sanguíneos, conductos biliares y otros posibles focos hipo o hiperecógenos. De manera similar se seleccionó otro ROI sobre la corteza del riñón derecho de unos 33mm^2 evitando grandes vasos, medula y seno renal (Figura 1).

Los parámetros del ROI incluyen área, perímetro, nivel medio de brillo y desviación típica. De todos estos parámetros sólo se ha utilizado la media del nivel de brillo.

EL cociente entre la media del nivel de brillo del hígado y la del riñón derecho se calculó manualmente para determinar el IHRC ecográfico.

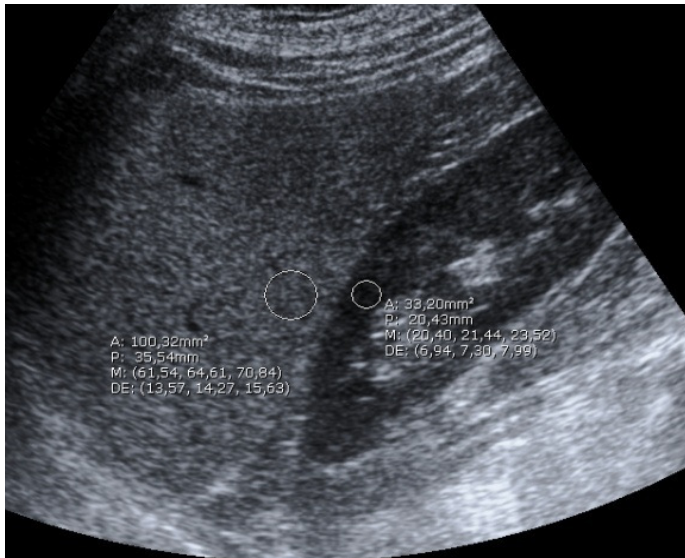


Figura 1: Ecografía hepática a nivel del plano hepato-renal donde se observan las mediciones de las regiones de interés (ROI) en hígado y riñón derecho para determinar el Índice hepato-renal computarizado ecográfico. A: área, P:perímetro, M: media, DE: desviación estándar.

Técnicamente, la intensidad del eco puede verse influenciada por numerosos factores. Para evitar confusión y posibles sesgos en las comparaciones debido a la interferencia de la atenuación de la intensidad de eco dependiente de la profundidad, se procuró al realizar la ecografía que la frontera entre el hígado y el riñón derecho estuvieran en el centro de la imagen y además los ROI se realizaron a la misma profundidad y en el mismo plano ecográfico. El valor medio del brillo o de la escala de grises dentro del ROI fue usado como medida de la intensidad del eco.

El cálculo del IHRC se repitió al menos dos veces. Cuando la diferencia fue < 0.20, se calculó la media entre ambas, y si fue mayor se realizó una tercera medición y se consideró el promedio entre las dos mediciones más parecidas.

III.2.5 Determinación del contenido de grasa hepática mediante ERM-H¹ 3T.

La ERM-H¹ 3T se realizó en Centro de Diagnóstico de Granada.

A los sujetos se les realizó un estudio de ERM-H¹ 3T hepática en ayunas en las 48 horas siguientes al día que se obtuvieron las medidas antropométricas, las determinaciones bioquímicas y la determinación del IHRC ecográfico.

Descripción de la técnica y tipo de secuencia:

Con el paciente en decúbito supino y antena *Q-body* se utiliza una secuencia de espectroscopia tipo STEAM (*stimulated echo acquisition mode*) *single voxel* con una secuencia de pulsos de 90° - 90° - 90°.

Parámetros de adquisición:

Tiempo de repetición (TR) de 8000ms para reducir los efectos T1 de saturación. La misma adquisición se repite con tres tiempos de eco (TE) diferentes TE: 20.0, 40.0 y 60.0 ms para cuantificar el T2 de cada uno de los metabolitos analizados. NSA: 4. Bandwidth: 2000.

Volumen a estudio:

El volumen de interés, volumen de estudio o volumen de muestra se localiza en el lóbulo hepático derecho en la parte dorsal evitando la cercanía del diafragma (a más de 2cm) y las estructuras vasculares y biliares que puedan afectar a las medidas (para ello se ha realizado un estudio anatómico previo del hígado con secuencias convencionales en fase y fuera de fase que sirve para localizar donde colocar el volumen de muestra). El volumen de muestra que empleamos es de morfología cúbica y tiene (30.0 x 30.0 x 30.0) mm.

Procesado del espectro:

PreProcesado: ajuste de la fase del espectro. A los espectros no se les aplica ningún filtrado para reducir la contribución del ruido al espectro o para eliminar la señal del agua. El mismo proceso se utiliza para los espectros adquiridos con los tres tiempos de eco (TE) para poder corregir por efectos de caída T2 ajustando la señal de los ecos a un modelo monoexponencial $S(TE)=S_0\exp(TE/T_2\text{metabolito})$

Postprocesado: cada uno de los picos que se quiere analizar se ajusta en el dominio de la frecuencia a un modelo *voigt*. Los efectos de la línea base se eliminan durante la cuantificación del espectro mediante un ajuste por *splines* de orden 5.

Cuantificación:

Los resultados se obtienen en forma de proporciones. Los valores que se obtienen son en forma de fracción grasa (*Fat Fraction*) que es un cociente entre los distintos metabolitos: $F_{grasa} = \text{Grasa} / (\text{Grasa} + \text{Agua})$

Método de análisis:

Tras la adquisición de datos, éstos se envían a la estación de trabajo donde se realiza la cuantificación. La cuantificación la realizamos en la Estación de Postproceso de Philips: *Extended MR WorkSpace*, midiendo el área de los picos de agua y de grasa de mediante un ajuste de la señal en el dominio de la frecuencia a un modelo combinado Gaussina-Lorenziana. El software que utilizamos es el *SpectroView* que está instalado en dicha estación de trabajo. Las frecuencias de precesión son 4,67ppm para el agua y 1,43ppm para la grasa.

Validación de datos:

Durante el periodo de puesta en marcha de la técnica, previo a la realización de nuestro estudio, se realizaron determinaciones seriadas a 10 voluntarios sanos obteniéndose un coeficiente de variación (cv) de 9,3%.

III.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo usando el programa informático SPSS base 15.0 (SPSS, Chicago, IL USA).

III.1 Test de homogeneidad de dos muestras.

De la casuística total, se aplicó a cada una de las variables del estudio el *test de Kolmogorov-Smirnov*, para comprobar su normalidad. En este test la hipótesis nula consiste en que la variable se distribuya según la normal, y se rechaza cuando la significación de la prueba de dos colas sea menor que el nivel de significación prefijado, que para este estudio fue de $\alpha: 0,05$. Para la comparación de dos medias, la normalidad de las variables fue condición indispensable para poder aplicar posteriormente el *test de la t de Student*. Cuando la variable no se ajustó a la normalidad, se aplicó el *test de Wilconson*, que constituye un método no paramétrico con rango, válido para cualquier tipo de variable aleatoria.

En primer lugar, se compararon las variables del grupo de esteatosis con respecto al grupo control.

Con el fin de conocer la influencia de la gravedad de la esteatosis, los sujetos se clasificaron según el contenido de los depósitos de grasa hepática en: esteatosis leve, moderada y grave. Las variables de cada grupo se compararon con las del grupo control, aplicando un análisis de la varianza de una vía (ANOVA). Este método se aplicó cuando las variables siguieron una distribución normal. El resultado del ANOVA se expresó mediante la probabilidad F de *Snedecor*, que si es menor que el nivel de significación prefijado obliga a rechazar la igualdad de las medias. El resultado del test se interpretó con un nivel de significación α : 0,05 ($p < 0,05$).

Cuando el test fue significativo al nivel prefijado, se realizó posteriormente un test de la t de *Student* para comparar las medias de las diferentes variables.

Para aquellas variables que no seguían una distribución normal, o eran de tipo ordinal, se aplicó un ANOVA de una vía de *Kruskal-Wallis*. Este test consiste en una generalización del test de *Wilcoxon* para una comparación en bloque de un conjunto de muestras independientes.

III.3.2 Análisis de correlación lineal simple.

Cuando la variable cuantitativa seguía una distribución normal, se calculó el coeficiente de correlación de *Pearson* ("*r*"), cuyo valor puede estar entre -1 y +1.

Cuando las variables no seguían una distribución normal, se calculó el *coeficiente de correlación de Spearman*, un test no paramétrico que permanece válido, cualquiera que sea la distribución de las variables que se correlacionan x e y .

Para ambos casos el nivel de significación prefijado fue de α : 0,05 ($p < 0,05$).

III.3.3 Análisis de regresión logística binaria.

Para explicar que variables de las estudiadas predicen la esteatosis hepática se realizó un análisis de regresión multivariante con la técnica de paso a paso hacia atrás, introduciendo primero todas las variables consideradas como importantes en el modelo (que eran aquellas que habían resultado con significación estadística en el análisis bivariante) y eliminando progresivamente las que carecían de significación estadística. A su vez, se estudio la existencia de posibles interacciones ente variables que pudieran influir sobre el modelo final.

III.3.4 Estudios de precisión diagnóstica y análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristics*).

Clásicamente, la exactitud de una prueba diagnóstica se ha evaluado en función de dos características: la sensibilidad y la especificidad. Sin embargo, éstas varían en función del criterio elegido como punto de corte entre la población sana y la que tiene esteatosis.

Para de conocer, de una forma más global, la calidad de la GPT y del IHRC como herramientas diagnósticas de esteatosis hepática hemos realizado un análisis de curvas ROC para dichas variables.

Mediante el gráfico de curva ROC se representará la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y la tasa de falsos positivos ("1 - especificidad") como una función del nivel de corte de la GPT y del IHRC como marcador diagnóstico de esteatosis hepática en nuestra población de estudio.

Las curvas ROC ayudan a demostrar cómo el incremento o disminución del punto de corte, que define a la GPT y al IHRC como positivos, afecta al equilibrio entre la identificación correcta de los sujetos con esteatosis (verdaderos positivos) y la denominación incorrecta como positivos de los sanos (falsos positivos).

El área bajo la curva ROC mostrará una expresión del potencial diagnóstico de la GPT y del IHRC, independiente de la población de pacientes y podría utilizarse para comparar con las otras variables.

Para completar el estudio de precisión diagnóstica del IHRC, se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), índice de validez, razón de verosimilitud positiva (+) y razón de verosimilitud negativa (-) para la detección de los depósitos de grasa hepática.

IV. RESULTADOS

IV.1 PARTICIPACIÓN, CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y VARIABLES ANALIZADAS

IV.1.1 Participación.

Durante el periodo de reclutamiento (Noviembre de 2010 – Mayo 2011) se seleccionaron un total de 130 individuos susceptibles de entrar en el estudio. De este conjunto se descartaron un total de 9 sujetos, bien por haber rechazado participar tras ser informados, o bien por no cumplir alguno de los criterios de inclusión establecidos (ser mayor de 18 años cumplidos, haber acudido a realizarse un examen de Salud sin presentar signos ni síntomas de patología evidente) manifestar claustrofobia a la hora de realizarse el estudio de RM o no acudir a realizarse todas las pruebas programadas en el estudio. La muestra final está formada por 121 sujetos.

Los sujetos seleccionados suponen el 97,07 % de los sujetos contactados y los no seleccionados el 6,93 %.

En el apartado siguiente se presenta un análisis descriptivo de las principales características de la población de estudio en relación a su sexo, edad, y principales características antropométricas.

IV.1.2 Características de la población.

IV.1.2.1 Sexo.

Del total de sujetos de estudio el 59% (71/121) eran hombres y el 41% (50/121) mujeres. La distribución de la población de estudio según el sexo se muestra en la Figura 3.

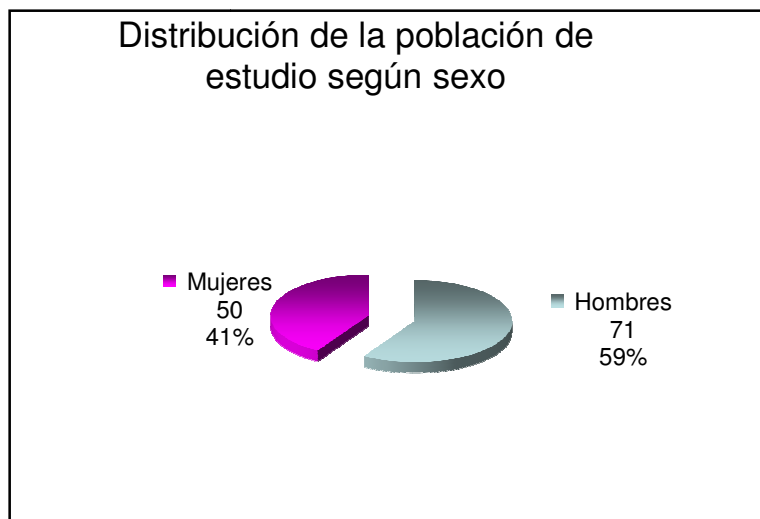


Figura 3. Distribución de la población de estudio según sexo

IV.1.2.2 Edad.

La edad de cada individuo fue recogida en forma de variable continua y expresada en años. Se aplicó el test de normalidad de *Kolmogorv- Smirnov*, con la corrección de *Lilliefords*, obteniéndose un valor Z de 0,81, con un valor de significación $p = 0,52$.

Observando la distribución de la población por grupos de edad (Figura 4) y aplicando el test de normalidad de *Kolmogorv- Smirnov*, con la corrección de *Lilliefords*, se puede concluir que la distribución de la edad en nuestra población de estudio se aproxima a la normalidad.

El rango de edad de nuestra población de estudio fue de (21-77) años. La media de la edad para el total de la población fue de $46,29 \pm 10,37$ años. Al comparar la media de la edad de los hombres ($46,86 \pm 9,41$) años con respecto a la de las mujeres ($46,82 \pm 11,68$) años no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

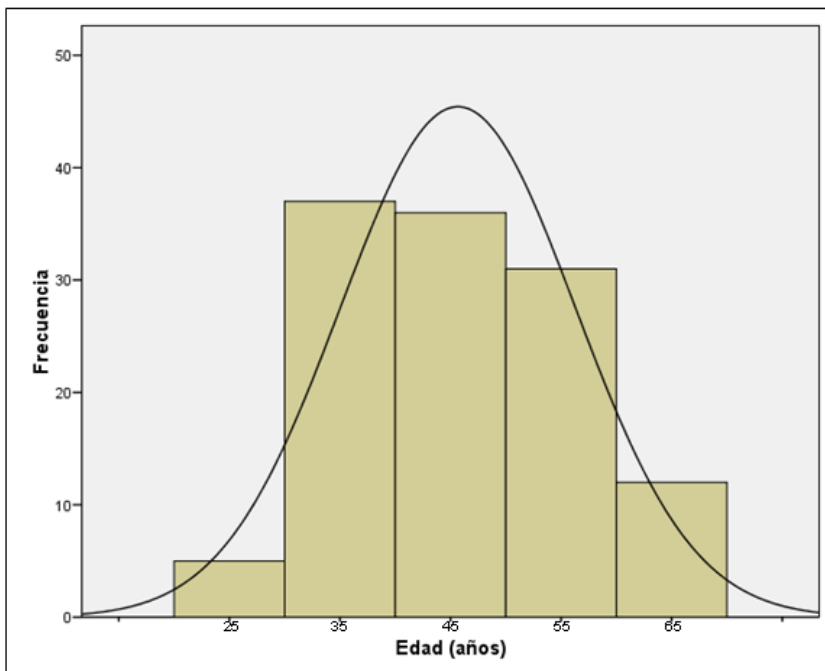


Figura 4. Histograma de la edad.

IV.1.3 Características antropométricas de la población.

Los resultados de las variables sexo, edad y características antropométricas para el conjunto de nuestra población de estudio (hombres y mujeres) se muestran en la Tabla 2.

Los resultados en las tablas se expresan como media \pm desviación típica (D.S.).

Tabla 2. Edad y variables antropométricas

	<i>Total</i> (<i>n</i> = 121)	<i>Hombres</i> (<i>n</i> = 71)	<i>Mujeres</i> (<i>n</i> = 50)
Edad (años)	46,26 \pm 10,37	45,86 \pm 9,41	46,82 \pm 11,68
Peso (kg)	81,03 \pm 15,25	88,16 \pm 13,52 ^a	71,06 \pm 11,57
Altura (m)	1,70 \pm 0,10	1,75 \pm 0,08 ^b	1,62 \pm 0,05
Índice masa corporal (Kg/m ²)	28,13 \pm 4,35	28,73 \pm 4,20	27,29 \pm 93,58
Perímetro abdominal (cm)	98,40 \pm 14,14	101,90 \pm 13,13 ^c	93,58 \pm 14,19

Los datos son media \pm S.D.

a: $p < 0,001$ vs peso de mujeres

b: $p < 0,001$ vs altura de mujeres

c: $p < 0,05$ vs perímetro abdominal de mujeres

IV.1.3.1 Peso.

El rango del peso para el total de nuestra población de estudio fue de (50 - 129) kg. La media obtenida del peso para el total de los sujetos fue de 81,03 \pm 15,25 kg. Al comparar la media del peso de los hombres (88,16 \pm 13,52) kg con respecto al de las mujeres (71,06 \pm 11,57) kg se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 2).

IV.1.3.2 Altura.

El rango de la altura de nuestra población de estudio fue de (1,52 - 2,03) m. La media total de la altura fue de $1,70 \pm 0,10$ m. Al comparar la media de la altura de los hombres ($1,75 \pm 0,08$) m con respecto al de las mujeres ($1,62 \pm 0,05$) m se observó que no había diferencias estadísticamente significativas ente ellos (Tabla 2).

IV.1.3.3 IMC.

El rango del IMC para el total de nuestra población de estudio fue de (19,38 – 40,71) kg/m². La media obtenida del IMC para el total de los sujetos fue de $28,13 \pm 4,35$ kg/m². Al comparar la media del IMC de los hombres ($88,16 \pm 13,52$) kg/m² con respecto al de las mujeres ($71,06 \pm 11,57$) kg/m² se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 2).

IV.1.3.4 Perímetro abdominal.

El rango del perímetro abdominal para el total de nuestra población de estudio fue de (59 - 131) cm. La media obtenida del peso para el total de los sujetos fue de $98,40 \pm 14,14$ cm. Al comparar la media del perímetro abdominal de los hombres ($101,90 \pm 13,13$) cm con respecto al de las mujeres ($93,58 \pm 14,19$) cm se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 2).

IV.1.4 Características bioquímicas de la población.

Los resultados de las variables bioquímicas para el conjunto de nuestra población de estudio (hombres y mujeres) se muestran en la Tabla 3.

Los resultados en la tabla se expresan como media \pm desviación típica (D.S.).

Tabla 3. Variables bioquímicas

	<i>Total</i> (n = 121)	<i>Hombres</i> (n = 71)	<i>Mujeres</i> (n = 50)
GOT (U/l)	26,41 ± 10,42	29,01 ± 11,19 ^a	22,86 ± 8,11
GPT (U/l)	36,64 ± 24,12	42,99 ± 27,47 ^b	27,64 ± 14,32
GGT (U/l)	42,77 ± 40,01	45,66 ± 39,57	38,84 ± 40,66
Fosfatasa alcalina (U/l)	66,47 ± 19,75	66,37 ± 17,04	66,61 ± 23,19
Colesterol total (mg/dl)	196,72 ± 41,45	197,49 ± 46,94	195,68 ± 33,12
Colesterol HDL (mg/dl)	55,14 ± 15,27	50,42 ± 15,06	61,59 ± 13,16 ^d
Colesterol LDL (mg/dl)	118,15 ± 36,30	119,57 ± 40,46	116,20 ± 30,00
Triglicéridos (mg/dl)	1124,55 ± 123,70	144,63 ± 154,84 ^c	88,44 ± 55,27
Nivel de Glucosa (mg/dl)	101,69 ± 35,03	102,99 ± 39,73	99,96 ± 27,94

Los datos son media ± S.D.

a: $p < 0,001$ vs GOT de mujeres

b: $p < 0,001$ vs GPT de mujeres

c: $p < 0,001$ vs triglicéridos de mujeres

d: $p < 0,001$ vs colesterol HDL de hombres

IV.1.4.1 GOT.

El rango de la GOT en nuestra población de estudio fue de (11-66) U/l y la media para el conjunto de sujetos fue de $36,64 \pm 24,12$ U/l. Al comparar la media de los hombres ($42,99 \pm 27,47$) U/l con respecto a la de las mujeres ($27,64 \pm 14,32$) U/l se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 3).

IV.1.4.2 GPT.

El rango de la GPT en nuestra población de estudio fue de (10-153) U/l y la media para el conjunto de sujetos fue de $26,41 \pm 10,42$ U/l. Al comparar la media de los hombres ($29,01 \pm 11,19$) U/l con respecto a la de las mujeres ($22,86 \pm 8,11$) U/l se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 3).

IV.1.4.3 GGT.

El rango de la GOT en nuestra población de estudio fue de (8-222) U/l y la media para el conjunto de sujetos fue de $42,77 \pm 40,01$ U/l. Al comparar la media de los hombres ($45,66 \pm 39,57$) U/l con respecto a la de las mujeres ($38,84 \pm 40,66$) U/l se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 3).

IV.1.4.4 Fosfatasa alcalina.

El rango de la fosfatasa alcalina en nuestra población de estudio fue de (39-150) U/l y la media para el conjunto de sujetos fue de $66,47 \pm 19,75$ U/l. Al comparar la media de los hombres ($66,37 \pm 17,04$) U/l con respecto a la de las mujeres ($66,61 \pm 23,19$) U/l se observó que no había diferencias estadísticamente significativas entre ellas (Tabla 3).

IV.1.4.5 Colesterol total.

El rango del colesterol total en nuestra población de estudio fue de (109-365) mg/dl y la media para el conjunto de sujetos fue de $196,72 \pm 41,45$ mg/dl. Al comparar la media de los hombres ($197,49 \pm 46,94$) mg/dl con respecto a la de las mujeres ($195,68 \pm 53,12$) mg/dl se observó que no había diferencias estadísticamente significativas entre ellas (Tabla 3).

IV.1.4.6 Colesterol HDL.

El rango del colesterol HDL en nuestra población de estudio fue de (25 - 107) mg/dl y la media para el conjunto de sujetos fue de $55,14 \pm 15,27$ mg/dl. Al comparar la media de los hombres ($50,42 \pm 15,06$) mg/dl con respecto a la de las mujeres ($61,59 \pm 13,16$) mg/dl se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 3).

IV.1.4.7 Colesterol LDL.

El rango del colesterol LDL en nuestra población de estudio fue de (36 - 255) mg/dl y la media para el conjunto de sujetos fue de $118,15 \pm 36,30$ mg/dl. Al comparar la media de los hombres ($119,57 \pm 40,46$) mg/dl con respecto a la de las mujeres ($116,20 \pm 30,00$) mg/dl se observó que no había diferencias estadísticamente significativas entre ellas (Tabla 3).

IV.1.4.8 Triglicéridos.

El rango de los triglicéridos en nuestra población de estudio fue de (25 - 1200) mg/dl y la media para el conjunto de sujetos fue de $124,55 \pm 123,70$ mg/dl. Al comparar la media de los hombres ($144,63 \pm 148,84$) mg/dl con respecto a la de las mujeres ($88,44 \pm 55,27$) mg/dl se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 3).

IV.1.4.8 Glucemia.

El rango de la glucosa en nuestra población de estudio fue de (69 - 372) mg/dl y la media para el conjunto de sujetos fue de $101,69 \pm 35,03$ mg/dl. Al comparar la media de los hombres ($102,99 \pm 39,73$) mg/dl con respecto a la de las mujeres ($99,96 \pm 27,94$) mg/dl se observó que no había diferencias estadísticamente significativas entre ellas (Tabla 3).

IV.1.5 Características del IHRC de la población de estudio.

Los resultados del IHRC ecográfico para el conjunto de nuestra población de estudio (hombres y mujeres) se muestran en la Tabla 4.

Los resultados en la tabla se expresan como media \pm desviación típica (D.S.).

Tabla 4. Índice hepato-renal computarizado (IHRC)

	<i>Total</i> (<i>n</i> = 121)	<i>Hombres</i> (<i>n</i> = 71)	<i>Mujeres</i> (<i>n</i> = 50)
Índice hepato-renal computarizado (IHRC)	1,81 \pm 0,72	1,96 \pm 0,73 ^a	1,60 \pm 0,65

Los datos son media \pm S.D.
a: $p < 0,05$ vs IHR de mujeres

El rango del IHRC en nuestra población de estudio fue de (0,96 – 3,34) y la media para el conjunto de sujetos fue de 1,81 \pm 0,72. Al comparar la media de los hombres (1,96 \pm 0,73) con respecto a la de las mujeres (1,60 \pm 0,65) se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 4).

IV.1.6 Cuantificación de los depósitos de grasa hepática mediante ERM-H¹ 3T.

Los resultados de la cuantificación de los depósitos de grasa hepática mediante ERM-H¹ 3T se expresan en porcentaje grasa (Fat Fraction) tal como se describe en el apartado de métodos.

La media del contenido de grasa hepática de nuestra población de estudio, fue de (23,47 ± 21,66) % y el rango de (0,05 – 73,40) %. La media de los depósitos de grasa hepática en hombres fue de (28,41 ± 21,80) % mientras que en las mujeres fue de (16,45 ± 19,60) %. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 5).

Tabla 5. Depósitos de grasa hepática (%) cuantificados mediante ERM-H¹-3T

	<i>Total</i> (<i>n</i> = 121)	<i>Hombres</i> (<i>n</i> = 71)	<i>Mujeres</i> (<i>n</i> = 50)
Depósitos de grasa hepática (%)	23,47 ± 21,66	28,41 ± 21,80 ^a	16,45 ± 19,60

Los datos son media ± S.D.
 α : $p < 0,05$ vs mujeres

Siguiendo los criterios descritos en el apartado de métodos, los sujetos en una primera fase se clasificaron como:

- Normales: contenido hepático de grasa $\leq 5\%$
- Esteatosis: contenido hepático de grasa $> 5\%$

La distribución de la población de estudio, en relación a la presencia o ausencia de esteatosis hepática se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Distribución de la esteatosis hepática

	<i>Normal</i>	<i>Esteatosis</i>	<i>Total</i>
Número de sujetos	46	75	121
Porcentaje de sujetos (%)	38	62	100
Sexo (hombre / mujer)	20 / 26	71 / 50	71 / 50

Siguiendo los criterios descritos en el apartado de material y métodos, los individuos con esteatosis hepática ($> 5\%$ del contenido del hígado es grasa) se dividieron en grupos de distinta gravedad:

- Esteatosis leve: $> 5\%$ y $\leq 25\%$ del contenido hepático es grasa.
- Esteatosis moderada: $> 25\%$ y $\leq 50\%$ del contenido hepático es grasa.
- Esteatosis grave: $> 50\%$ del contenido del hígado es grasa.

La distribución de los grados de esteatosis hepática, de nuestra población de estudio, se expone la Tabla 7.

Tabla 7. Distribución de los grados de esteatosis hepática

	<i>Esteatosis leve</i>	<i>Esteatosis moderada</i>	<i>Esteatosis Grave</i>	<i>Total</i>
Número de sujetos	22	32	21	75
Porcentaje de sujetos (%)	18,2	26	17,4	62
Sexo (hombre / mujer)	13 / 9	22 / 10	16 / 5	71 / 50

IV.2 TEST DE COMPARACIÓN DE MEDIAS, DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO, EN LOS DISTINTOS GRUPOS.

Este apartado se realiza con el objetivo, por un lado, de saber si había diferencias entre las medias de las características antropométricas, de las variables bioquímicas y del IHRC de los sujetos normales con respecto a los que tienen esteatosis; por otro si hay diferencias entre estas variables según el grado de gravedad de la esteatosis; y además, pretende averiguar si las hay entre los individuos normales y los distintos tipos de gravedad de la esteatosis.

A continuación, en las Tablas (8 - 14) se presentan los resultados de las comparaciones, entre los distintos grupos, como media \pm D.S., junto con su nivel de significación.

Posteriormente, se analizan dichos resultados.

En las figuras, la altura de las barras corresponde a la media y las barras de error a ± 1 D.S.

Tabla 8. Comparación de las variables de estudio (media \pm S.D.) entre sujetos normales y con esteatosis hepática.

	Normales (n = 46)	Esteatosis (n = 75)	Significación (p)
Edad (años)	42,80 \pm 10,46	48,37 \pm 0,79	0,005
Peso (kg)	72,13 \pm 12,66	86,57 \pm 14,15	< 0,001
Altura (m)	1,68 \pm 0,10	1,70 \pm 0,10	0,250
IMC (kg/m²)	25,42 \pm 3,43	29,82 \pm 4,01	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	88,67 \pm 12,30	104,53 \pm 11,60	< 0,001
GOT (U/l)	21,76 \pm 7,64	29,38 \pm 10,85	< 0,001
GPT (U/l)	19,89 \pm 6,77	46,92 \pm 25,17	< 0,001
GGT (U/l)	27,80 \pm 23,53	52,33 \pm 45,26	< 0,001
Fosfatasa alcalina (U/l)	61,58 \pm 16,21	69,53 \pm 21,22	0,024
Colesterol total (mg/dl)	193,74 \pm 42,52	198,65 \pm 40,93	0,537
Colesterol HDL (mg/dl)	61,22 \pm 14,88	51,14 \pm 14,30	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	114,15 \pm 34,68	120,77 \pm 37,34	0,332
Triglicéridos (mg/dl)	87,15 \pm 64,50	149,48 \pm 146,02	0,002
Glucemia (mg/dl)	94,52 \pm 15,00	106,39 \pm 42,92	0,076
IHRC	1,13 \pm 0,09	2,23 \pm 0,60	< 0,001

Nivel de significación: $p < 0,05$

Tabla 9. Comparación de las variables de estudio (media \pm S.D.) entre sujetos normales y con esteatosis leve.

	Normales (n = 46)	Esteat. Leve (n = 22)	Significación (p)
Edad (años)	42,80 \pm 10,46	47,50 \pm 10,77	0,097
Peso (kg)	72,13 \pm 12,66	81,55 \pm 13,64	0,010
Altura (m)	1,68 \pm 0,10	1,86 \pm 0,07	0,987
IMC (kg/m²)	25,42 \pm 3,43	28,82 \pm 4,42	0,003
Perímetro abdominal (cm)	88,67 \pm 12,30	100,18 \pm 14,53	0,003
GOT (U/l)	21,76 \pm 7,64	28,14 \pm 12,32	0,034
GPT (U/l)	19,89 \pm 6,77	41,77 \pm 27,89	0,001
GGT (U/l)	27,80 \pm 23,53	65,36 \pm 67,19	0,018
Fosfatasa alcalina (U/l)	61,58 \pm 16,21	69,81 \pm 23,69	0,160
Colesterol total (mg/dl)	193,74 \pm 42,52	185,29 \pm 37,38	0,416
Colesterol HDL (mg/dl)	61,22 \pm 14,88	57,38 \pm 15,83	0,335
Colesterol LDL (mg/dl)	114,15 \pm 34,68	108,90 \pm 33,92	0,563
Triglicéridos (mg/dl)	87,15 \pm 64,50	100,40 \pm 48,37	0,363
Glucemia (mg/dl)	94,52 \pm 15,00	97,95 \pm 16,67	0,425
IHRC	1,13 \pm 0,09	1,63 \pm 0,36	< 0,001

Nivel de significación: $p < 0,05$

Tabla 10. Comparación de las variables de estudio (media \pm S.D.) entre sujetos normales y con esteatosis moderada.

	Normales (n = 46)	Est. Moderada (n = 32)	Significación (p)
Edad (años)	42,80 \pm 10,46	48,41 \pm 8,87	0,019
Peso (kg)	72,13 \pm 12,66	87,52 \pm 12,39	< 0,001
Altura (m)	1,68 \pm 0,10	1,70 \pm 0,10	0,419
IMC (kg/m²)	25,42 \pm 3,43	30,26 \pm 3,60	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	88,67 \pm 12,30	105,40 \pm 8,64	< 0,001
GOT (U/l)	21,76 \pm 7,64	28,94 \pm 10,60	0,002
GPT (U/l)	19,89 \pm 6,77	44,13 \pm 18,65	< 0,001
GGT (U/l)	27,80 \pm 23,53	51,65 \pm 34,81	0,002
Fosfatasa alcalina (U/l)	61,58 \pm 16,21	70,77 \pm 21,41	0,048
Colesterol total (mg/dl)	193,74 \pm 42,52	201,87 \pm 43,62	0,421
Colesterol HDL (mg/dl)	61,22 \pm 14,88	46,47 \pm 13,21	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	114,15 \pm 34,68	129,03 \pm 44,11	0,125
Triglicéridos (mg/dl)	87,15 \pm 64,50	152,73 \pm 69,94	< 0,001
Glucemia (mg/dl)	94,52 \pm 15,00	107,11 \pm 37,32	0,083
IHRC	1,13 \pm 0,09	2,22 \pm 0,46	< 0,001

Nivel de significación: $p < 0,05$

Tabla 11. Comparación de las variables de estudio (media \pm S.D.) entre sujetos normales y con esteatosis grave.

	<i>Normales (n = 46)</i>	<i>Esteat. Grave (n = 21)</i>	<i>Significación (p)</i>
Edad (años)	42,80 \pm 10,46	49,24 \pm 8,93	0,013
Peso (kg)	72,13 \pm 12,66	90,43 \pm 16,14	< 0,001
Altura (m)	1,68 \pm 0,10	1,73 \pm 0,11	0,100
IMC (kg/m²)	25,42 \pm 3,43	30,21 \pm 4,15	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	88,67 \pm 12,30	107,86 \pm 10,99	< 0,001
GOT (U/l)	21,76 \pm 7,64	31,53 \pm 9,65	0,001
GPT (U/l)	19,89 \pm 6,77	56,57 \pm 29,14	< 0,001
GGT (U/l)	27,80 \pm 23,53	38,37 \pm 19,49	0,690
Fosfatasa alcalina (U/l)	61,58 \pm 16,21	67,30 \pm 18,97	0,250
Colesterol total (mg/dl)	193,74 \pm 42,52	208,16 \pm 38,34	0,190
Colesterol HDL (mg/dl)	61,22 \pm 14,88	51,63 \pm 11,73	0,008
Colesterol LDL (mg/dl)	114,15 \pm 34,68	120,84 \pm 25,56	0,394
Triglicéridos (mg/dl)	87,15 \pm 64,50	196,60 \pm 255,38	0,820
Glucemia (mg/dl)	94,52 \pm 15,00	115,00 \pm 67,27	0,217
IHRC	1,13 \pm 0,09	2,87 \pm 0,30	< 0,001

Nivel de significación: $p < 0,05$

Tabla 12. Comparación de las variables de estudio (media \pm S.D.) entre sujetos con esteatosis leve y moderada.

	<i>Est. Leve (n = 22)</i>	<i>Est. Moderada (n = 32)</i>	<i>Significación (p)</i>
Edad (años)	47,50 \pm 10,77	48,41 \pm 8,87	0,755
Peso (kg)	81,55 \pm 13,64	87,52 \pm 12,39	0,110
Altura (m)	1,86 \pm 0,07	1,70 \pm 0,10	0,434
IMC (kg/m²)	28,82 \pm 4,42	30,26 \pm 3,60	0,217
Perímetro abdominal (cm)	100,18 \pm 14,53	105,40 \pm 8,64	0,143
GOT (U/l)	28,14 \pm 12,32	28,94 \pm 10,60	0,807
GPT (U/l)	41,77 \pm 27,89	44,13 \pm 18,65	0,080
GGT (U/l)	65,36 \pm 67,19	51,65 \pm 34,81	0,387
Fosfatasa alcalina (U/l)	69,81 \pm 23,69	70,77 \pm 21,41	0,882
Colesterol total (mg/dl)	185,29 \pm 37,38	201,87 \pm 43,62	0,149
Colesterol HDL (mg/dl)	57,38 \pm 15,83	46,47 \pm 13,21	0,014
Colesterol LDL (mg/dl)	108,90 \pm 33,92	129,03 \pm 44,11	0,072
Triglicéridos (mg/dl)	100,40 \pm 48,37	152,73 \pm 69,94	0,003
Glucemia (mg/dl)	97,95 \pm 16,67	107,11 \pm 37,32	0,236
IHRC	1,63 \pm 0,36	2,22 \pm 0,46	< 0,001

Nivel de significación: $p < 0,05$

Tabla 13. Comparación de las variables de estudio (media \pm S.D.) entre sujetos con esteatosis leve y grave.

	<i>Est. Leve (n = 22)</i>	<i>Est. Grave (n = 21)</i>	<i>Significación (p)</i>
Edad (años)	47,50 \pm 10,77	49,24 \pm 8,93	0,567
Peso (kg)	81,55 \pm 13,64	90,43 \pm 16,14	0,059
Altura (m)	1,86 \pm 0,07	1,73 \pm 0,11	0,110
IMC (kg/m²)	28,82 \pm 4,42	30,21 \pm 4,15	0,294
Perímetro abdominal (cm)	100,18 \pm 14,53	107,86 \pm 10,99	0,057
GOT (U/l)	28,14 \pm 12,32	31,53 \pm 9,65	0,330
GPT (U/l)	41,77 \pm 27,89	56,57 \pm 29,14	0,020
GGT (U/l)	65,36 \pm 67,19	38,37 \pm 19,49	0,084
Fosfatasa alcalina (U/l)	69,81 \pm 23,69	67,30 \pm 18,97	0,709
Colesterol total (mg/dl)	185,29 \pm 37,38	208,16 \pm 38,34	0,064
Colesterol HDL (mg/dl)	57,38 \pm 15,83	51,63 \pm 11,73	0,197
Colesterol LDL (mg/dl)	108,90 \pm 33,92	120,84 \pm 25,56	0,214
Triglicéridos (mg/dl)	100,40 \pm 48,37	196,60 \pm 255,38	0,125
Glucemia (mg/dl)	97,95 \pm 16,67	115,00 \pm 67,27	0,308
IHRC	1,63 \pm 0,36	2,87 \pm 0,30	< 0,001

Nivel de significación: $p < 0,05$

Tabla 14. Comparación de las variables de estudio (media \pm S.D.) entre sujetos con esteatosis moderada y grave.

	<i>Est. Moderada (n = 32)</i>	<i>Est. Grave (n = 21)</i>	<i>Significación (p)</i>
Edad (años)	48,41 \pm 8,87	49,24 \pm 8,93	0,752
Peso (kg)	87,52 \pm 12,39	90,43 \pm 16,14	0,489
Altura (m)	1,70 \pm 0,10	1,73 \pm 0,11	0,376
IMC (kg/m²)	30,26 \pm 3,60	30,21 \pm 4,15	0,967
Perímetro abdominal (cm)	105,40 \pm 8,64	107,86 \pm 10,99	0,397
GOT (U/l)	28,94 \pm 10,60	31,53 \pm 9,65	0,380
GPT (U/l)	44,13 \pm 18,65	56,57 \pm 29,14	0,067
GGT (U/l)	51,65 \pm 34,81	38,37 \pm 19,49	0,091
Fosfatasa alcalina (U/l)	70,77 \pm 21,41	67,30 \pm 18,97	0,547
Colesterol total (mg/dl)	201,87 \pm 43,62	208,16 \pm 38,34	0,596
Colesterol HDL (mg/dl)	46,47 \pm 13,21	51,63 \pm 11,73	0,160
Colesterol LDL (mg/dl)	129,03 \pm 44,11	120,84 \pm 25,56	0,415
Triglicéridos (mg/dl)	152,73 \pm 69,94	196,60 \pm 255,38	0,479
Glucemia (mg/dl)	107,11 \pm 37,32	115,00 \pm 67,27	0,651
IHRC	2,22 \pm 0,46	2,87 \pm 0,30	< 0,001

Nivel de significación: $p < 0,05$

IV.2.1 Edad y variables antropométricas.

IV.2.1.1 Edad (años).

El valor medio de la edad en los sujetos Normales ($42,80 \pm 10,46$) años fue significativamente menor ($p < 0,05$) que el de los sujetos con Esteatosis ($48,37 \pm 9,79$) años (Tabla 8, Figura 6).

Cuando se clasifica a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales no se observan diferencias significativas entre la edad de los individuos Normales y los que tenían Esteatosis Leve; y si las había ($p < 0,05$) entre Normales ($42,80 \pm 10,46$) años y Esteatosis Moderada ($48,41 \pm 9,87$) años y entre Normales ($42,80 \pm 10,46$) años y Esteatosis Grave ($49,24 \pm 8,93$) años (Tablas 9 – 11, Figura 7).

Además, si comparamos la edad de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ellos (Tablas 12 – 14, Figura 7).

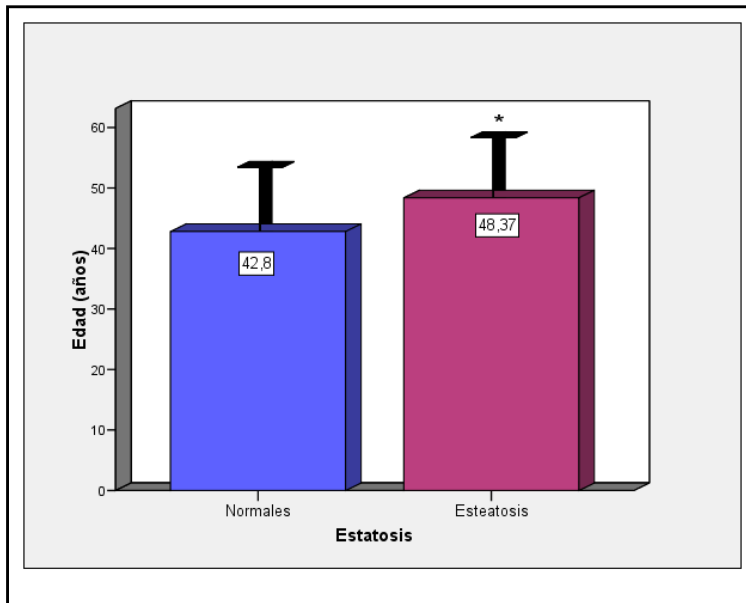


Figura 6. Edad y esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normales.

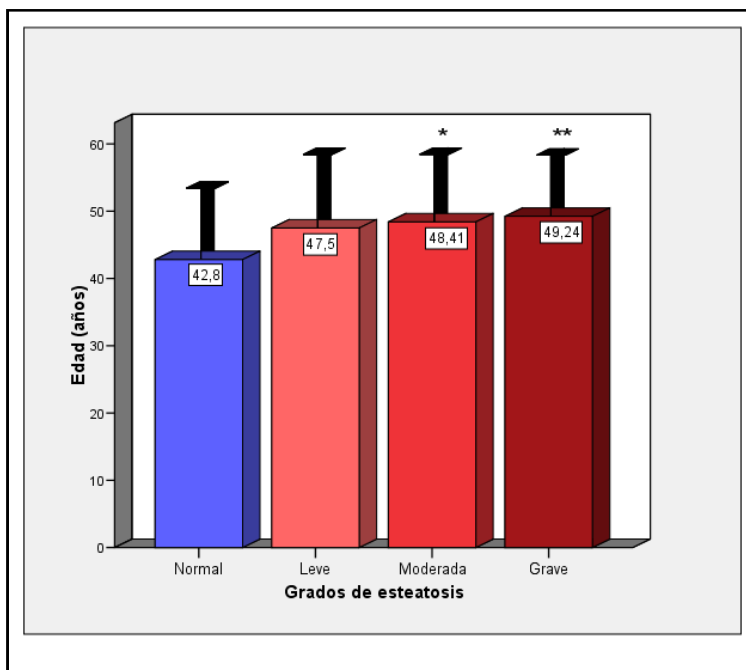


Figura 7. Edad y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normales; **: $p < 0,05$ vs Normales. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.1.2 Peso (Kg).

El peso medio en los sujetos Normales ($72,13 \pm 12,62$) kg fue significativamente menor ($p < 0,001$) que el de los sujetos con Esteatosis ($86,57 \pm 14,15$) kg (Tabla 8, Figura 8).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales se observan diferencias significativas entre la edad de los individuos Normales ($72,13 \pm 12,62$) kg y los que tenían Esteatosis Leve ($81,55 \pm 13,64$) kg ($p < 0,05$); y entre Normales ($72,13 \pm 12,62$) kg y Esteatosis Moderada ($87,52 \pm 12,39$) kg ($p < 0,001$); y entre Normales ($72,13 \pm 12,62$) kg y Esteatosis Grave ($90,43 \pm 16,14$) kg ($p < 0,001$) (Tablas 9 – 11, Figura 9).

Además, si comparamos el peso de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 9).

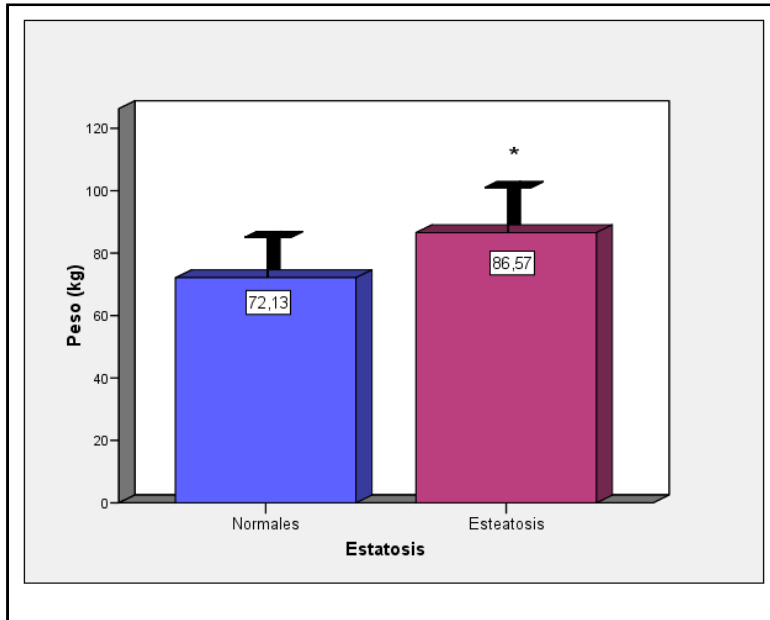


Figura 8. Peso y esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Normales

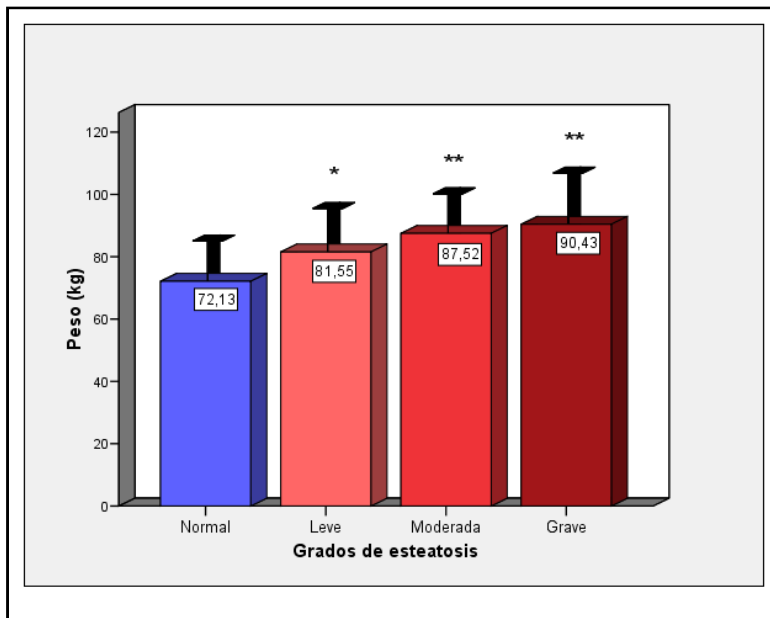


Figura 9. Peso y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normal; **: $p < 0,001$ vs Normal. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.1.3 Altura (m).

Al comparar la altura media en los sujetos Normales ($1,68 \pm 0,10$) m con la de los sujetos con Esteatosis ($1,70 \pm 0,10$) m no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8, Figura 10).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales no se observan diferencias significativas entre la altura de los individuos Normales ($1,68 \pm 0,10$) m y los que tenían Esteatosis Leve ($1,68 \pm 0,07$) m ; ni entre Normales ($1,68 \pm 0,10$) m y Esteatosis Moderada ($1,70 \pm 0,10$) m; ni entre Normales ($1,68 \pm 0,10$) m y Esteatosis Grave ($1,73 \pm 0,11$) m (Tablas 9 – 11, Figura 11).

Además, si comparamos la altura de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 11).

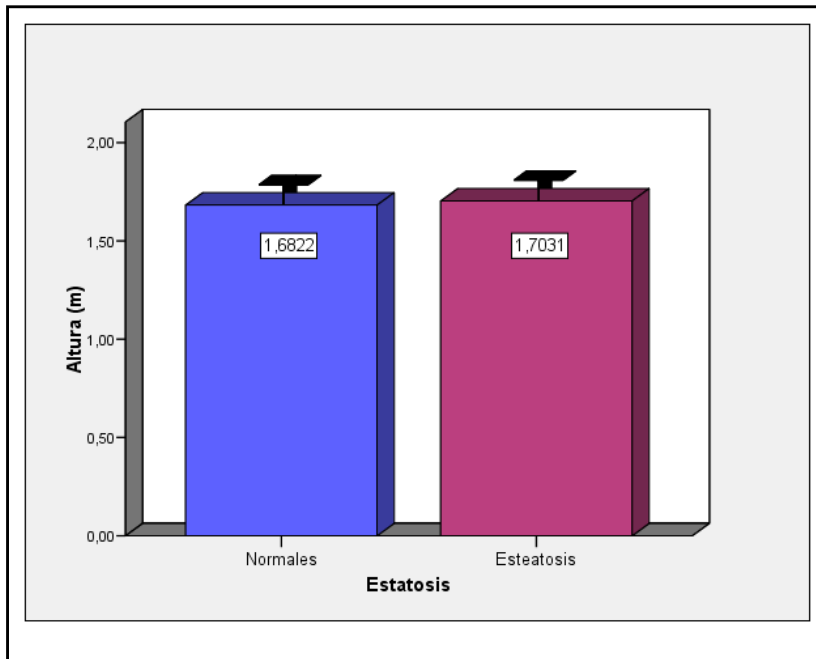


Figura 10. Altura y esteatosis hepática. No hubo diferencias significativas.

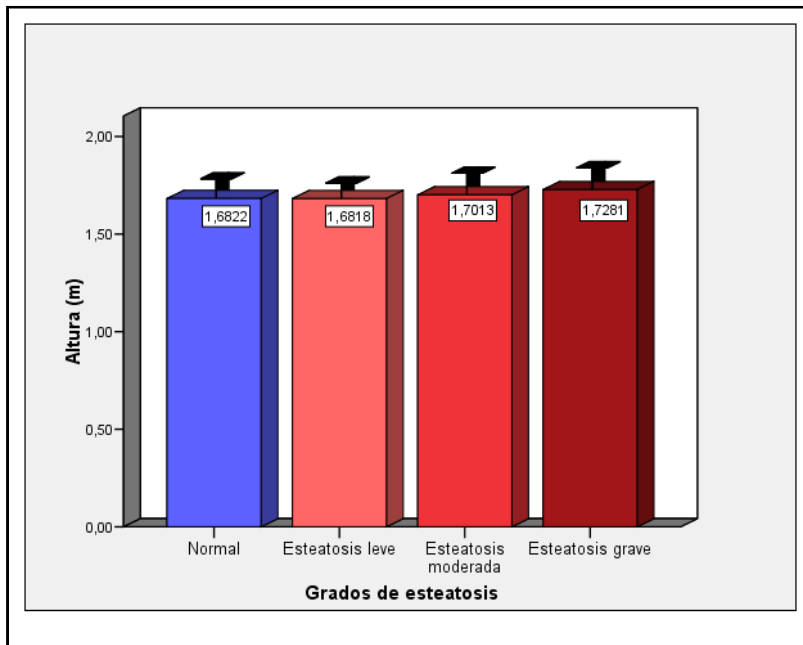


Figura 9. Altura y grados de esteatosis hepática. No hubo diferencias significativas.

IV.2.1.4 IMC (Kg/m²).

El IMC medio en los sujetos Normales ($25,42 \pm 3,43$) kg/m² fue significativamente menor ($p < 0,001$) que el de los sujetos con Esteatosis ($29,82 \pm 3,43$) kg/m² (Tabla 8, Figura 12).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales se observan diferencias significativas entre el IMC de los individuos Normales ($25,42 \pm 3,43$) kg/m² y los que tenían Esteatosis Leve ($28,82 \pm 4,42$) kg/m² ($p < 0,05$); y entre Normales ($25,42 \pm 3,43$) kg/m² y Esteatosis Moderada ($30,26 \pm 3,60$) kg/m² ($p < 0,001$); y entre Normales ($25,42 \pm 3,43$) kg/m² y Esteatosis Grave ($30,21 \pm 4,15$) kg/m² ($p < 0,001$) (Tablas 9 – 11, Figura 9).

Además, si comparamos el IMC de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 13).

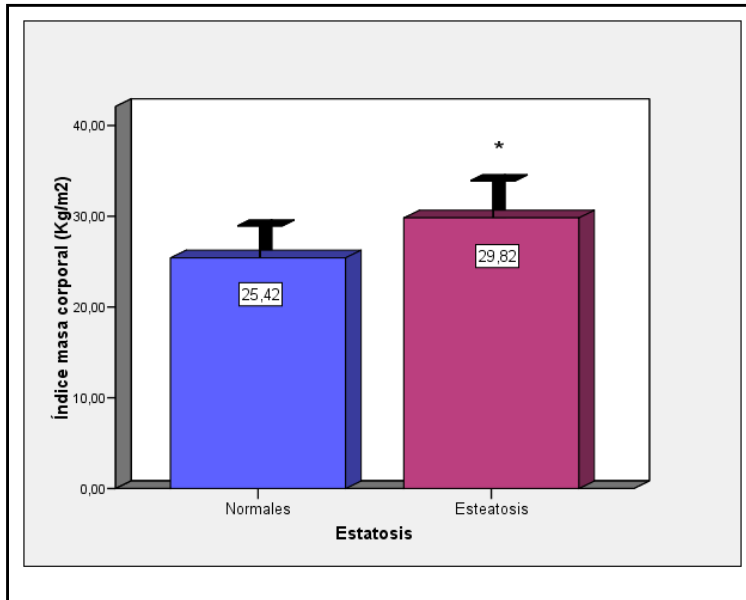


Figura 12. Índice de masa corporal y esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Normales.

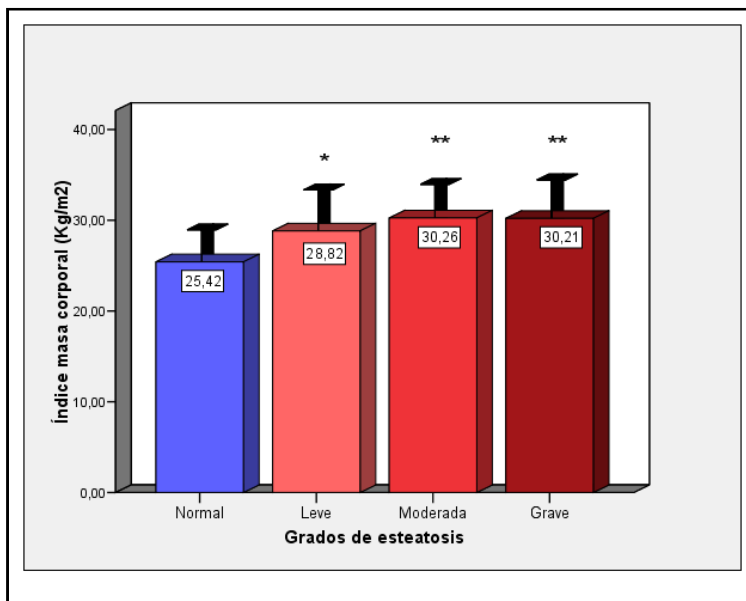


Figura 13. Índice de masa corporal y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normales; **: $p < 0,001$ vs Normales. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.1.5 Perímetro abdominal (cm).

El perímetro abdominal medio en los sujetos Normales ($88,67 \pm 12,30$) cm fue significativamente menor ($p < 0,001$) que el de los sujetos con Esteatosis ($104,53 \pm 11,60$) kg/m² (Tabla 8, Figura 14).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales se observan diferencias significativas entre el perímetro abdominal de los individuos Normales ($88,67 \pm 12,30$) cm y los que tenían Esteatosis Leve ($100,18 \pm 14,53$) cm ($p < 0,05$); y entre Normales ($88,67 \pm 12,30$) cm y Esteatosis Moderada ($105,40 \pm 8,64$) cm ($p < 0,001$); y entre Normales $88,67 \pm 12,30$) cm y Esteatosis Grave ($107,86 \pm 10,99$) kg/m² ($p < 0,001$) (Tablas 9 – 11, Figura 15).

Además, si comparamos el IMC de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 15).

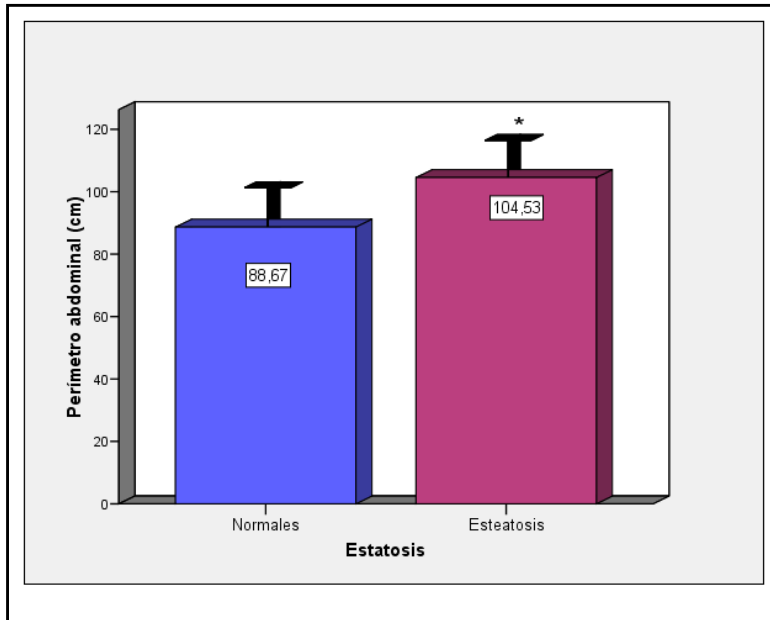


Figura 14. Perímetro abdominal y esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Normales.

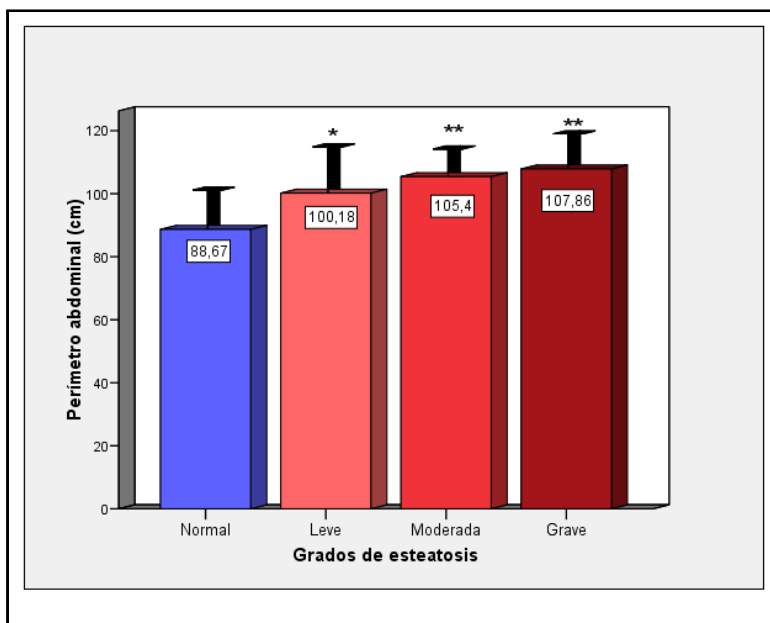


Figura 15. Perímetro abdominal y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normales; **: $p < 0,001$ vs Normales. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.2 Variables bioquímicas.

IV.2.2.1 GOT (U/l).

El valor medio de los niveles séricos de GOT en los sujetos Normales ($21,76 \pm 7,64$) U/l fue significativamente menor ($p < 0,001$) que el de los sujetos con Esteatosis ($29,38 \pm 10,85$) U/l (Tabla 8, Figura 16).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales se observan diferencias significativas entre los niveles séricos de GOT de los individuos Normales ($21,76 \pm 7,64$) U/l y los que tenían Esteatosis Leve ($28,14 \pm 12,32$) U/l ($p < 0,05$); y entre Normales ($21,76 \pm 7,64$) U/l y Esteatosis Moderada ($28,94 \pm 10,60$) U/l ($p < 0,05$); y entre Normales ($21,76 \pm 7,64$) U/l y Esteatosis Grave ($31,53 \pm 9,65$) U/l ($p < 0,001$) (Tablas 9 – 11, Figura 17).

Además, si comparamos los valores de GOT de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 17).

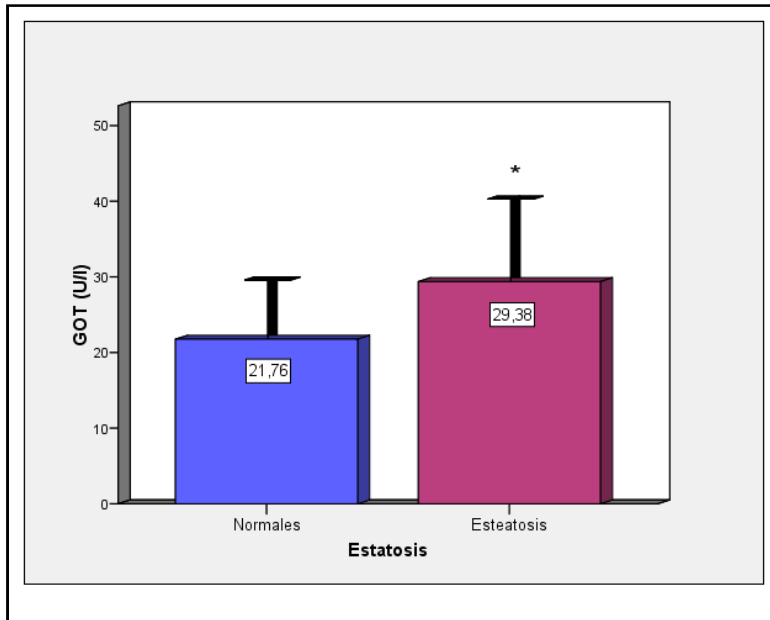


Figura 16. GOT y esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Normales.

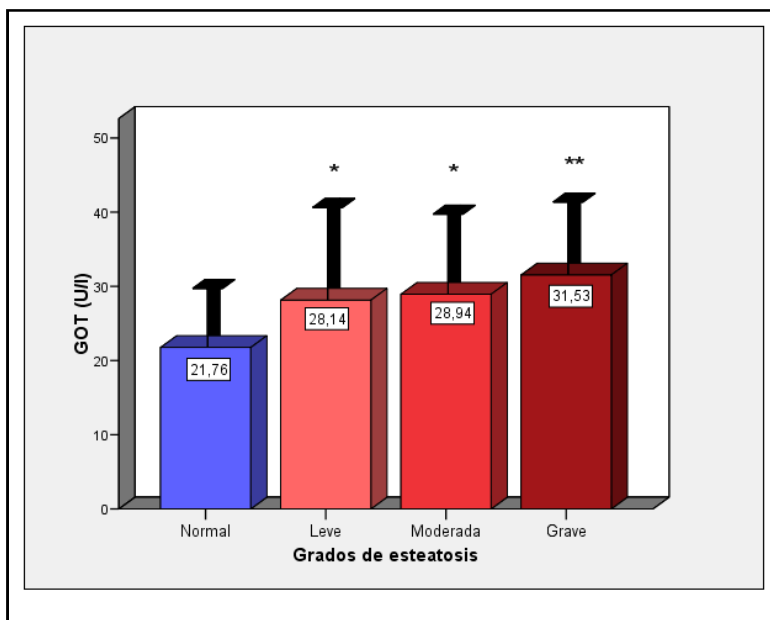


Figura 17. GOT y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normales; **: $p < 0,001$ vs Normales. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.2.2 GPT (U/l).

El valor medio de de los niveles séricos de GPT en los sujetos Normales ($19,89 \pm 6,77$) U/l fue significativamente menor ($p < 0,001$) que el de los sujetos con Esteatosis ($46,92 \pm 25,17$) U/l (Tabla 8, Figura 18).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales se observan diferencias significativas entre los valores de GPT de los individuos Normales ($19,89 \pm 6,77$) U/l y los que tenían Esteatosis Leve ($41,77 \pm 27,89$) U/l ($p < 0,001$); y entre Normales ($19,89 \pm 6,77$) U/l y Esteatosis Moderada ($44,13 \pm 18,65$) U/l ($p < 0,001$); y entre Normales ($19,89 \pm 6,77$) U/l y Esteatosis Grave ($56,57 \pm 29,14$) U/l ($p < 0,001$) (Tablas 9 – 11, Figura 19).

Además, si comparamos los valores de GPT de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los niveles séricos de GPT entre los sujetos con Esteatosis Leve y Moderada; ni para los sujetos con Esteatosis Moderada y Grave; sin embargo se observaron diferencias significativas entre los individuos con Esteatosis Leve ($19,89 \pm 6,77$) U/l y Grave ($56,57 \pm 29,14$) U/l ($p < 0,05$) (Tablas 12 – 14, Figura 19).

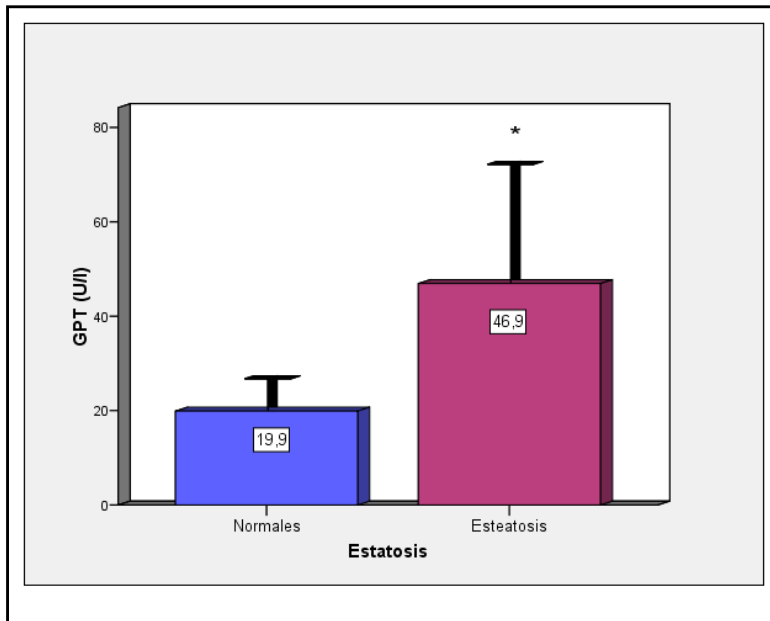


Figura 18. GPT y esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Normales.

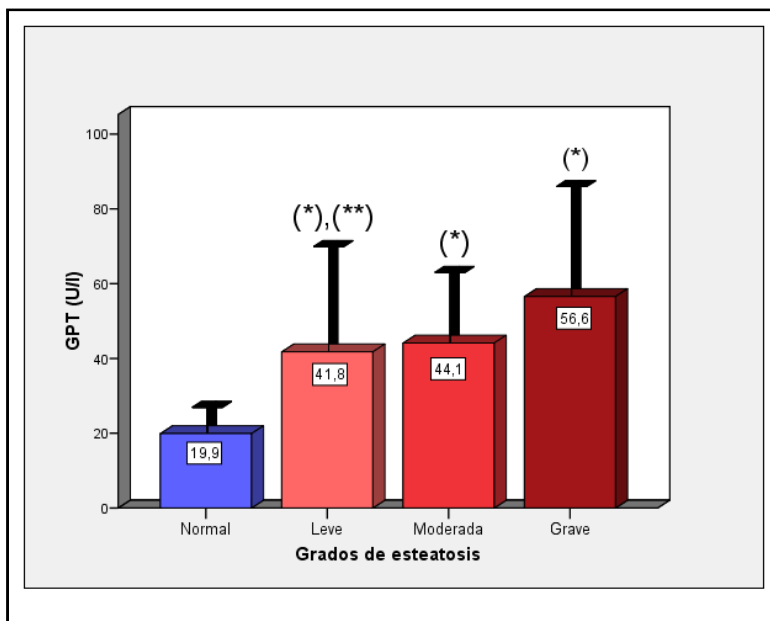


Figura 19. GPT y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Normales; **: $p < 0,05$ vs Esteatosis Grave. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.2.3 GGT (U/l).

El valor medio de los niveles séricos de GGT en los sujetos Normales ($27,80 \pm 23,53$) U/l fue significativamente menor ($p < 0,001$) que el de los sujetos con Esteatosis ($52,33 \pm 45,26$) U/l (Tabla 8, Figura 20).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales se observan diferencias significativas entre los valores de GGT de los individuos Normales ($27,80 \pm 23,53$) U/l y los que tenían Esteatosis Leve ($65,36 \pm 87,19$) U/l ($p < 0,05$); y entre Normales ($27,80 \pm 23,53$) U/l y Esteatosis Moderada ($51,65 \pm 34,81$) U/l ($p < 0,05$); y no se encontraron diferencias significativas entre Normales ($27,80 \pm 23,53$) U/l y Esteatosis Grave ($38,37 \pm 19,499,65$) U/l (Tablas 9 – 11, Figura 21).

Además, si comparamos los valores de GGT de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 21).

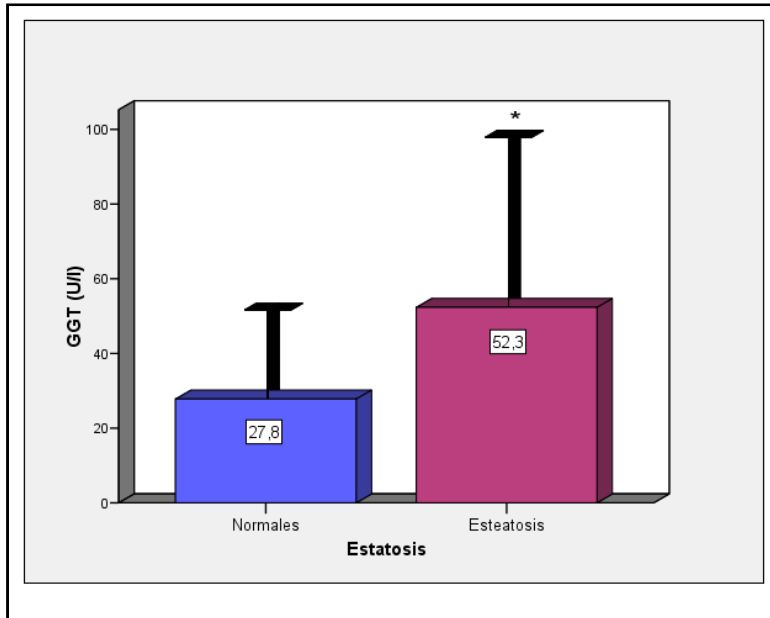


Figura 20. GGT y esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Normales.

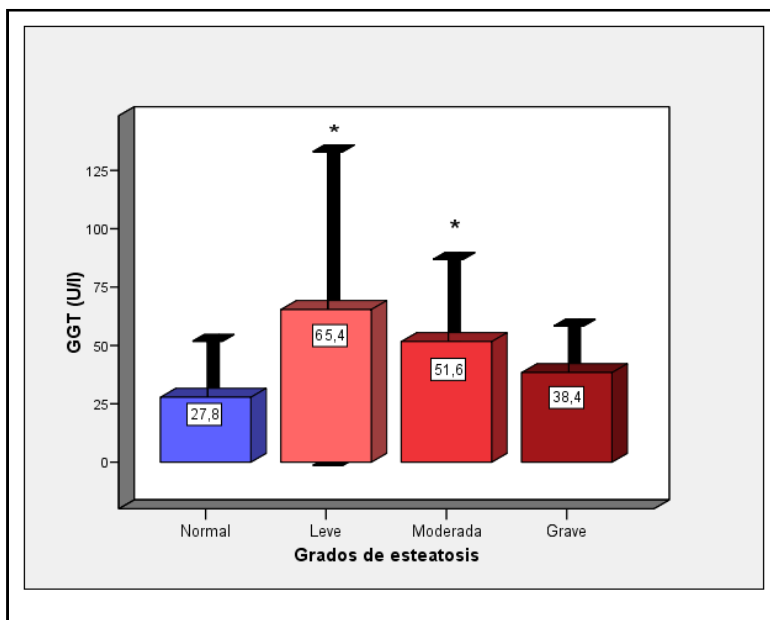


Figura 21. GGT y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normales. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.2.4 Fosfatasa alcalina (U/l).

El valor medio de los niveles séricos de la fosfatasa alcalina en los sujetos Normales ($61,58 \pm 16,21$) U/l fue significativamente menor ($p < 0,05$) que el de los sujetos con Esteatosis ($69,53 \pm 21,22$) U/l (Tabla 8, Figura 22).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales no se observan diferencias significativas entre los valores de la fosfatasa alcalina de los individuos Normales ($61,58 \pm 16,21$) U/l y los que tenían Esteatosis Leve ($69,81 \pm 23,69$); y entre Normales ($61,58 \pm 16,21$) U/l y Esteatosis Moderada ($70,77 \pm 21,41$) U/l se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$); y no se encontraron diferencias significativas entre Normales ($61,58 \pm 16,21$) U/l y Esteatosis Grave ($67,30 \pm 18,97$) U/l (Tablas 9 – 11, Figura 22).

Además, si comparamos la fosfatasa alcalina de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 23).

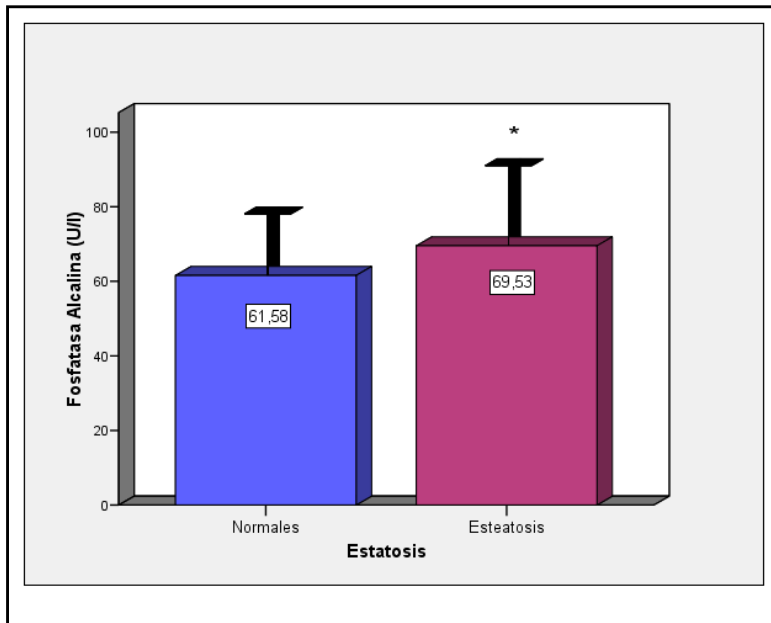


Figura 22. Fosfatasa alcalina y esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normales.

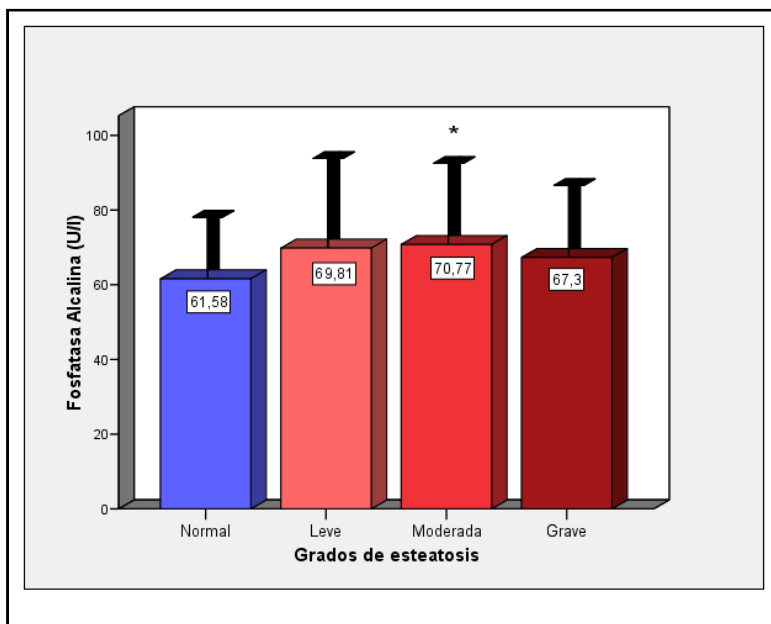


Figura 23. Fosfatasa alcalina y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normales. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.2.5 Colesterol total (mg/dl).

Al comparar el valor medio de los niveles séricos de colesterol total en los sujetos Normales ($193,74 \pm 42,52$) mg/dl con la de los sujetos con Esteatosis ($198,65 \pm 40,93$) mg/dl no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8, Figura 24).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales no se observan diferencias significativas entre los valores de colesterol total de los individuos Normales ($193,74 \pm 42,52$) mg/dl y los que tenían Esteatosis Leve ($185,29 \pm 37,38$) mg/dl; ni entre Normales ($193,74 \pm 42,52$) mg/dl y Esteatosis Moderada ($201,87 \pm 43,62$) mg/dl; ni entre Normales ($193,74 \pm 42,52$) mg/dl y Esteatosis Grave ($208,16 \pm 38,34$) mg/dl (Tablas 9 – 11, Figura 25).

Además, si comparamos la media de los valores de colesterol total de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 25).

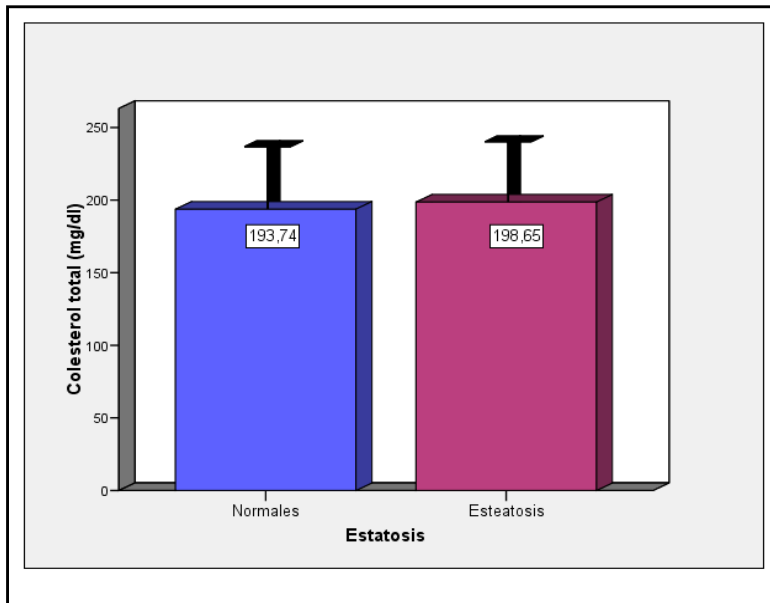


Figura 24. Colesterol total y esteatosis hepática. No hubo diferencias significativas.

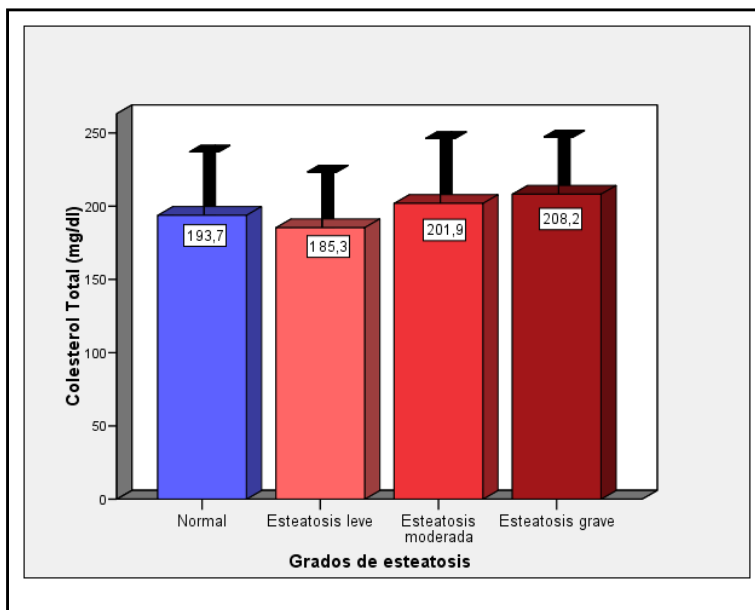


Figura 24. Colesterol total y grados de esteatosis hepática. No hubo diferencias significativas.

IV.2.2.6 Colesterol HDL (mg/dl).

El valor medio de los niveles séricos de colesterol HDL en los sujetos Normales ($61,22 \pm 14,88$) mg/dl fue significativamente mayor ($p < 0,001$) que el de los sujetos con Esteatosis ($51,14 \pm 14,30$) mg/dl. (Tabla 8, Figura 26).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales no se observan diferencias significativas entre los valores de colesterol HDL de los individuos Normales ($61,22 \pm 14,88$) mg/dl y los que tenían Esteatosis Leve ($57,38 \pm 15,83$) mg/dl; las diferencias entre Normales ($61,22 \pm 14,88$) mg/dl y Esteatosis Moderada ($46,47 \pm 13,21$) mg/dl fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$); y las diferencias entre Normales ($61,22 \pm 14,88$) mg/dl y Esteatosis Grave ($51,63 \pm 11,73$) mg/dl fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tablas 9 – 11, Figura 27).

Además, si comparamos la media de los valores de colesterol HDL de los sujetos con distintos grados de Esteatosis entre si, se encontraron diferencias significativas entre las medias de los sujetos con Esteatosis Leve ($57,38 \pm 15,83$) mg/dl frente a los que tenían Esteatosis Moderada ($46,47 \pm 13,21$) mg/dl ($p < 0,05$); para le resto comparaciones no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 27).

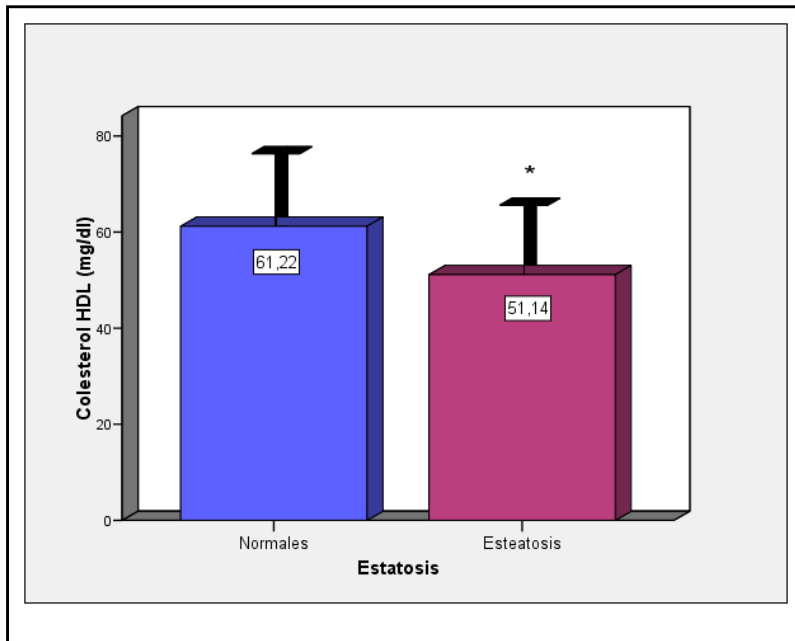


Figura 26. Colesterol HDL y esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Normales.

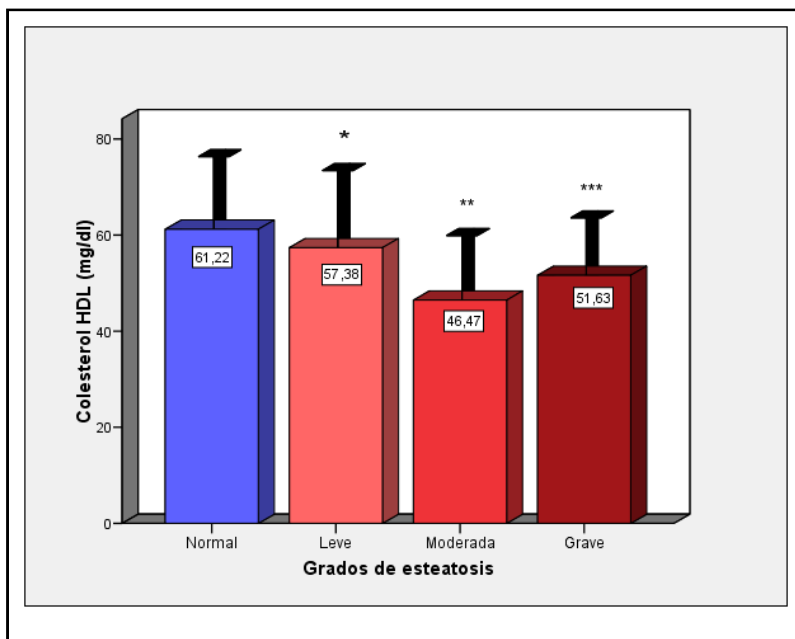


Figura 27. Colesterol HDL y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Esteatosis Moderada; **: $p < 0,001$ vs Normales. ***: $p < 0,05$ vs Normales. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.276 Colesterol LDL (mg/dl).

Al comparar el valor medio de los niveles séricos de colesterol LDL en los sujetos Normales ($114,15 \pm 34,68$) mg/dl con la de los sujetos con Esteatosis ($120,77 \pm 37,34$) mg/dl no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8, Figura 28).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales no se observan diferencias significativas entre los valores de colesterol LDL de los individuos Normales ($114,15 \pm 34,68$) mg/dl y los que tenían Esteatosis Leve ($108,90 \pm 33,92$) mg/dl; ni entre Normales ($114,15 \pm 34,68$) mg/dl y Esteatosis Moderada ($129,03 \pm 44,11$) mg/dl; ni entre Normales ($114,15 \pm 34,68$) mg/dl y Esteatosis Grave ($120,84 \pm 25,56$) mg/dl (Tablas 9 – 11, Figura 29).

Además, si comparamos la media de los valores de colesterol total de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 29).

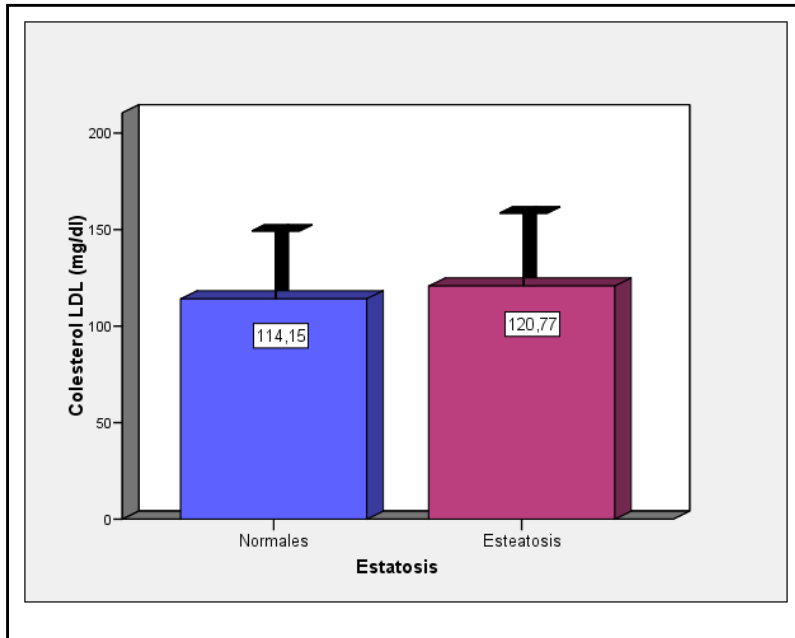


Figura 28. Colesterol LDL y esteatosis hepática. No hubo diferencias significativas.

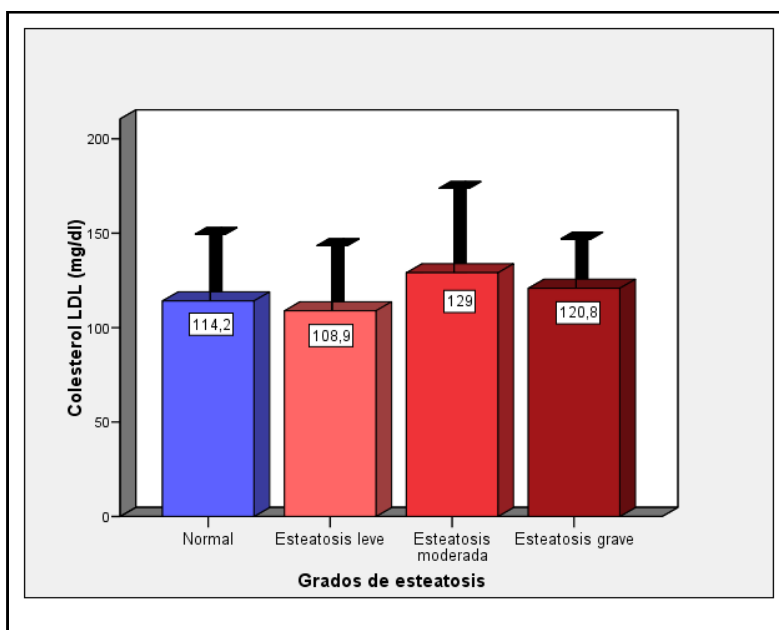


Figura 29. Colesterol LDL y grados de esteatosis hepática. No hubo diferencias significativas.

IV.2.2.8 Triglicéridos (mg/dl).

El valor medio de los triglicéridos plasmáticos en los sujetos Normales ($87,15 \pm 64,50$) mg/dl fue significativamente menor ($p < 0,05$) que el de los sujetos con Esteatosis ($149,48 \pm 146,02$) mg/dl (Tabla 8, Figura 30).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales no se observan diferencias significativas entre los valores de triglicéridos de los individuos Normales ($87,15 \pm 64,50$) mg/dl y los que tenían Esteatosis Leve ($100,40 \pm 48,37$) mg/dl; las diferencias entre Normales ($87,15 \pm 64,50$) mg/dl y Esteatosis Moderada ($152,73 \pm 69,94$) mg/dl fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$); y las diferencias entre Normales ($87,15 \pm 64,50$) mg/dl y Esteatosis Grave ($196,00 \pm 255,38$) mg/dl no fueron estadísticamente significativas (Tablas 9 – 11, Figura 31).

Además, si comparamos la media de los valores de triglicéridos de los sujetos con distintos grados de Esteatosis entre si, se encontraron diferencias significativas entre las medias de los sujetos con Esteatosis Leve ($87,15 \pm 64,50$) mg/dl frente a los que tenían Esteatosis Moderada ($152,73 \pm 69,94$) mg/dl ($p < 0,05$); para le resto comparaciones no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 31).

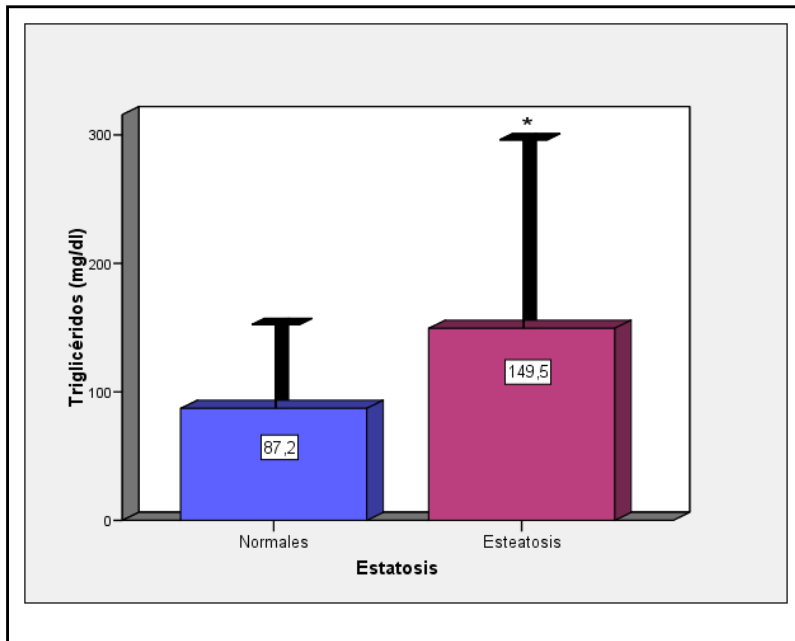


Figura 30. Triglicéridos y esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Normales.

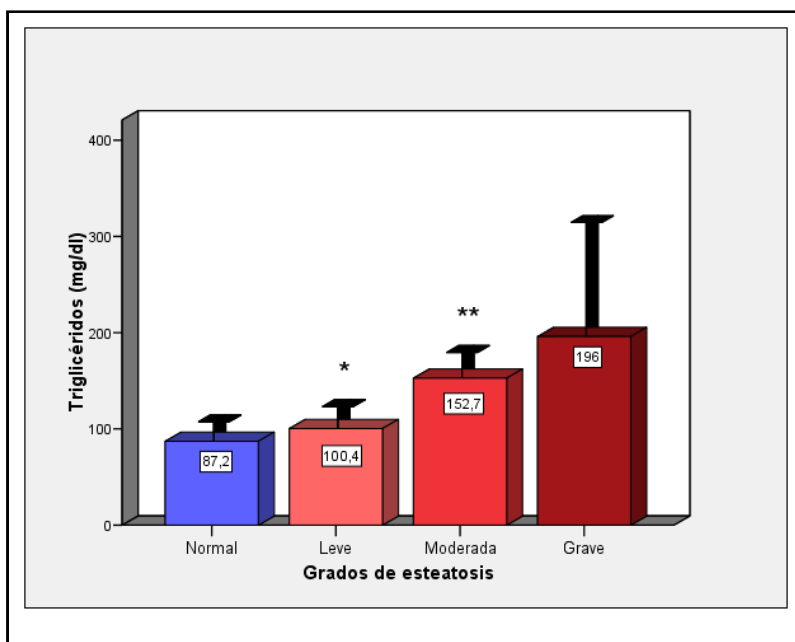


Figura 31. Triglicéridos y grados de esteatosis hepática. *: $p < 0,05$ vs Esteatosis Moderada. **: $p < 0,001$ vs Normales. No hubo diferencias significativas para el resto de comparaciones.

IV.2.2.9 Glucemia (mg/dl).

Al comparar el valor medio de la glucosa plasmática en los sujetos Normales ($94,52 \pm 15,00$) mg/dl con la de los sujetos con Esteatosis ($106,39 \pm 42,92$) mg/dl no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8, Figura 32).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales no se observan diferencias significativas entre los niveles de glucosa de los individuos Normales ($94,52 \pm 15,00$) mg/dl y los que tenían Esteatosis Leve ($97,95 \pm 16,67$) mg/dl; ni entre Normales ($94,52 \pm 15,00$) mg/dl y Esteatosis Moderada ($107,11 \pm 37,32$) mg/dl; ni entre Normales ($94,52 \pm 15,00$) mg/dl y Esteatosis Grave ($115,00 \pm 67,27$) mg/dl (Tablas 9 – 11, Figura 33).

Además, si comparamos la media de la glucosa sanguínea de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tablas 12 – 14, Figura 33).

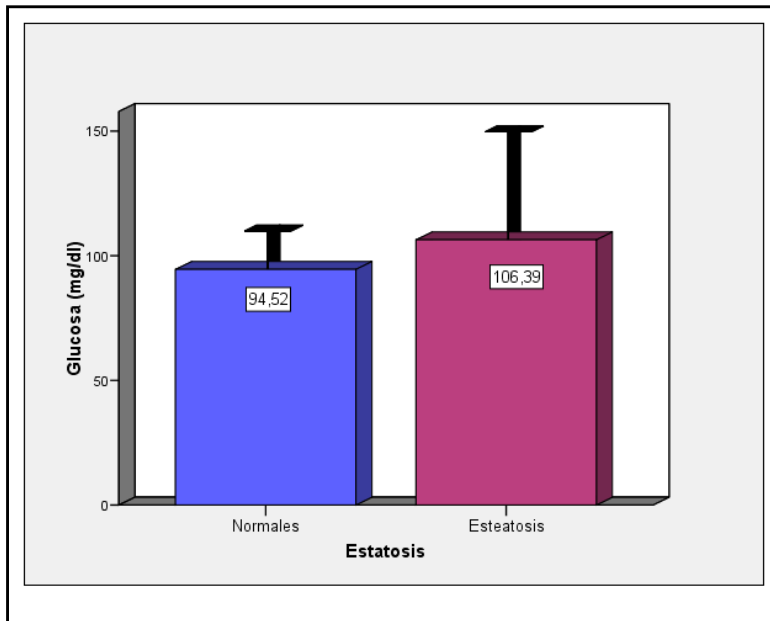


Figura 32. Glucemia y esteatosis hepática. No hubo diferencias significativas.

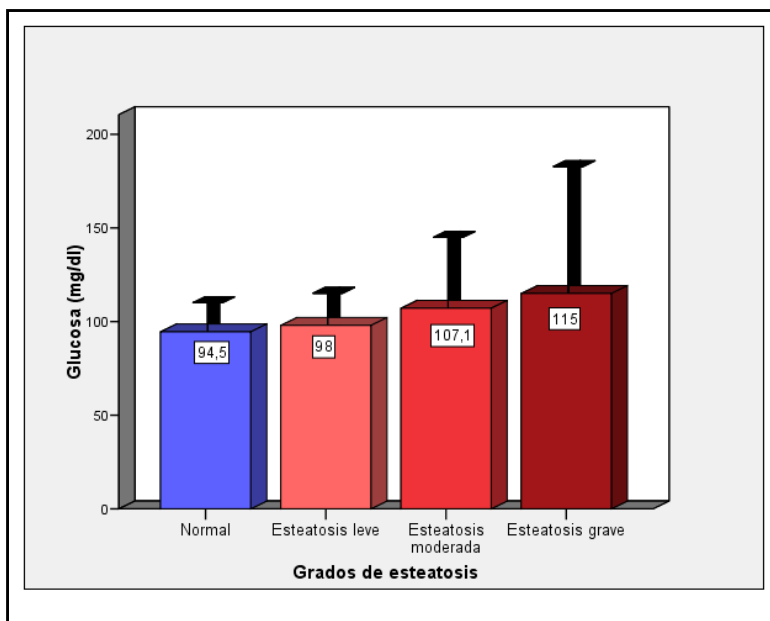


Figura 33. Glucemia y grados de esteatosis hepática. No hubo diferencias significativas.

IV.2.3 Variable ecográfica.

IV.2.3.1 IHRC.

El valor medio del IHRC en los sujetos Normales ($1,13 \pm 0,09$) fue significativamente menor ($p < 0,001$) que el de los sujetos con Esteatosis ($2,23 \pm 0,60$) (Tabla 8, Figura 34).

Cuando clasificamos a los pacientes con Esteatosis en los distintos grupos de gravedad: Leve, Moderada y Grave, y se comparan con los sujetos Normales se observan diferencias significativas entre el IHRC de los individuos Normales ($1,13 \pm 0,09$) y los que tenían Esteatosis Leve ($1,63 \pm 0,36$) ($p < 0,001$); y entre Normales ($1,13 \pm 0,09$) y Esteatosis Moderada ($2,22 \pm 0,46$) ($p < 0,001$); y entre Normales ($1,13 \pm 0,09$) y Esteatosis Grave ($2,87 \pm 0,30$) U/I ($p < 0,001$) (Tablas 9 – 11, Figura 35).

Además, si comparamos el IHRC de los sujetos de los distintos grados de Esteatosis entre si, observamos diferencias estadísticamente significativas para los valores de IHRC entre los sujetos con Esteatosis Leve ($1,63 \pm 0,36$) y Moderada ($2,22 \pm 0,46$) ($p < 0,001$); entre Esteatosis Moderada ($2,22 \pm 0,46$) y Grave ($2,87 \pm 0,30$) ($p < 0,001$); y entre Esteatosis Leve ($1,63 \pm 0,36$) y Grave ($2,87 \pm 0,30$) ($p < 0,001$) (Tablas 12 – 14, Figura 35).

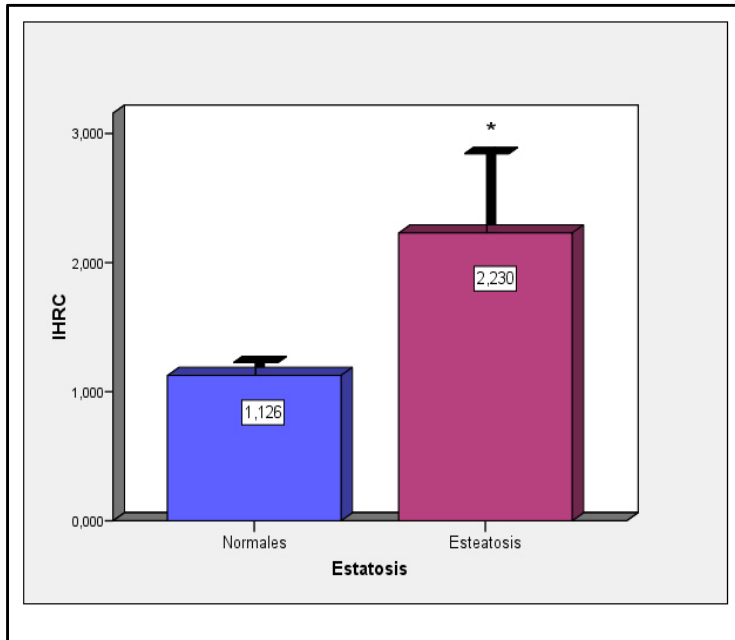


Figura 34. IHRC y esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Esteatosis.

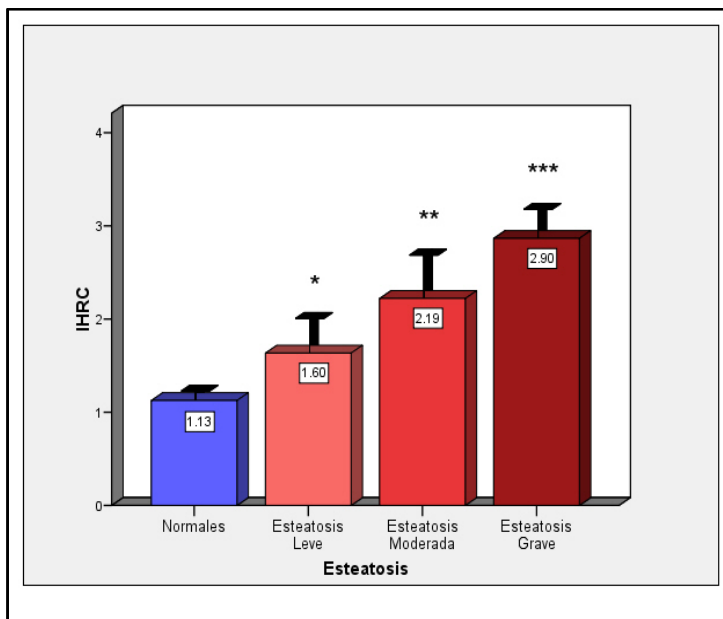


Figura 35. IHRC y esteatosis hepática. *: $p < 0,001$ vs Normales, Esteatosis Moderada y Grave; **: $p < 0,001$ vs Normales, Esteatosis Leve y Grave; ***: $p < 0,001$ vs Normales, Esteatosis Leve y Moderada.

IV.3 ANÁLISIS DE CORRELACIÓN LINEAL SIMPLE DE LOS DEPÓSITOS DE GRASA HEPÁTICA Y LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

En este apartado se describen las correlaciones lineales simples entre los depósitos de grasa hepática, cuantificados mediante ERM - H¹ 3T, en relación con la edad, las variables antropométricas, bioquímicas y ecográficas (IHRC) de nuestro estudio con el objeto de conocer si hay asociación entre ellas, con que fuerza se asocian y en que sentido lo hacen.

En la Tabla 15 se presentan las distintas variables del estudio con su coeficiente de correlación (r) y su nivel de significación (p).

En las Figuras (36 – 50), mediante nubes de puntos, se representan los valores obtenidos para cada sujeto del estudio de la variable que se quiere estudiar (eje y) en relación a los depósitos de grasa hepática (eje x) que presentaba cada individuo, junto con su coeficiente de correlación (r), su nivel de significación (p) y un recta de aproximación para medir el sentido de la asociación.

Tabla 15. Correlación lineal entre las variables del estudio y los depósitos de grasa hepática.

	<i>Coefficiente de correlación</i>	<i>Nivel de significación</i>
	<i>(r)</i>	<i>(p)</i>
Edad (años)	0,31	0,001
Peso (Kg)	0,48	<0,001
Altura (m)	0,15	NS
IMC (Kg/m²)	0,52	<0,001
Perímetro abdominal (cm)	0,59	<0,001
GOT (U/l)	0,47	<0,001
GPT (U/l)	0,73	<0,001
GGT (U/l)	0,39	<0,001
Fosfatasa alcalina (U/l)	0,17	NS
Colesterol total (mg/dl)	0,16	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	- 0,33	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	0,15	NS
Triglicéridos (mg/dl)	0,49	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	0,10	NS
IHRC	0,89	<0,001

*: valor de significación $p < 0,05$; NS: No significativo.

IV.3.1 Edad y variables antropométricas.

IV.3.1.1 Edad y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había una asociación positiva entre la edad (años) y el contenido de grasa hepática (%) ($p = 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = 0,31$. (Tabla 15, Figura 36).

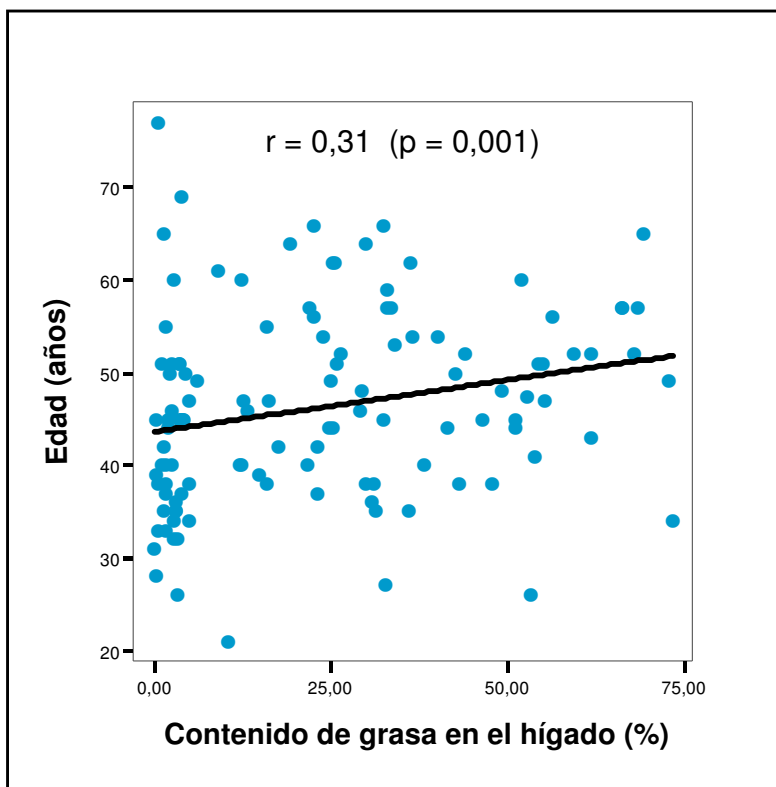


Figura 36. Correlación lineal entre la edad y el contenido de grasa hepática.

IV.3.1.2 Peso y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había una asociación positiva entre el peso (kg) y el contenido de grasa hepática (%) ($p < 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = 0,48$. (Tabla 15, Figura 37).

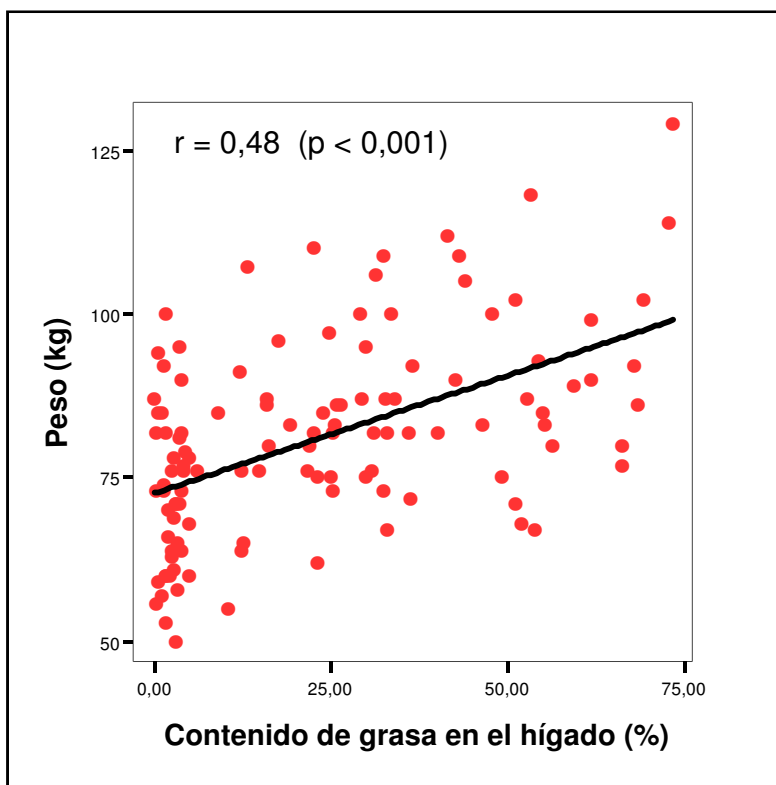


Figura 37. Correlación lineal entre el peso y el contenido de grasa hepática.

IV.3.1.3 Altura y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que no había asociación significativa (NS) entre la altura (m) y el contenido de grasa hepática (%) con un coeficiente de correlación $r = 0,15$. (Tabla 15, Figura 38).

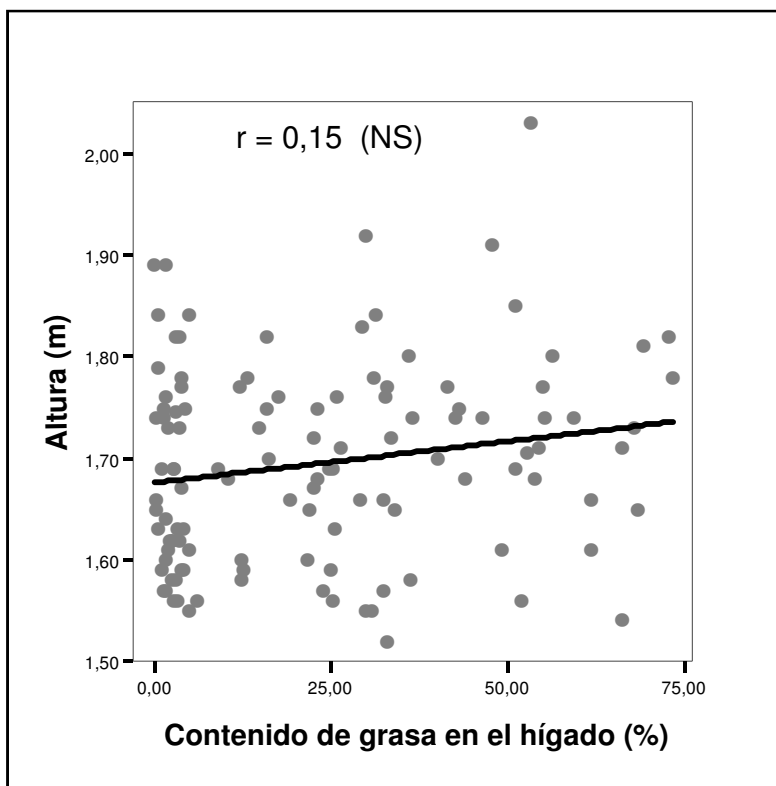


Figura 38. Correlación lineal entre la altura y el contenido de grasa hepática.

IV.3.1.4 IMC y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había una asociación positiva entre el IMC (kg/m^2) y el contenido de grasa hepática (%) ($p < 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = 0,52$. (Tabla 15, Figura 39).

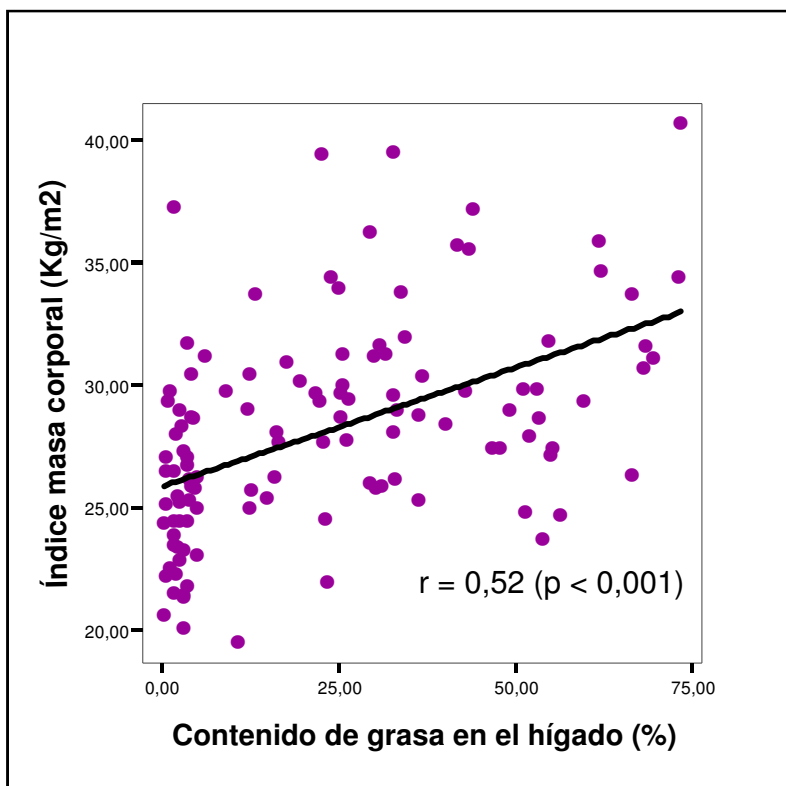


Figura 39. Correlación lineal entre el IMC y el contenido de grasa hepática.

IV.3.1.5 Perímetro abdominal y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había una asociación positiva entre el perímetro abdominal (m) y el contenido de grasa hepática (%) ($p < 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = 0,59$. (Tabla 15, Figura 40).

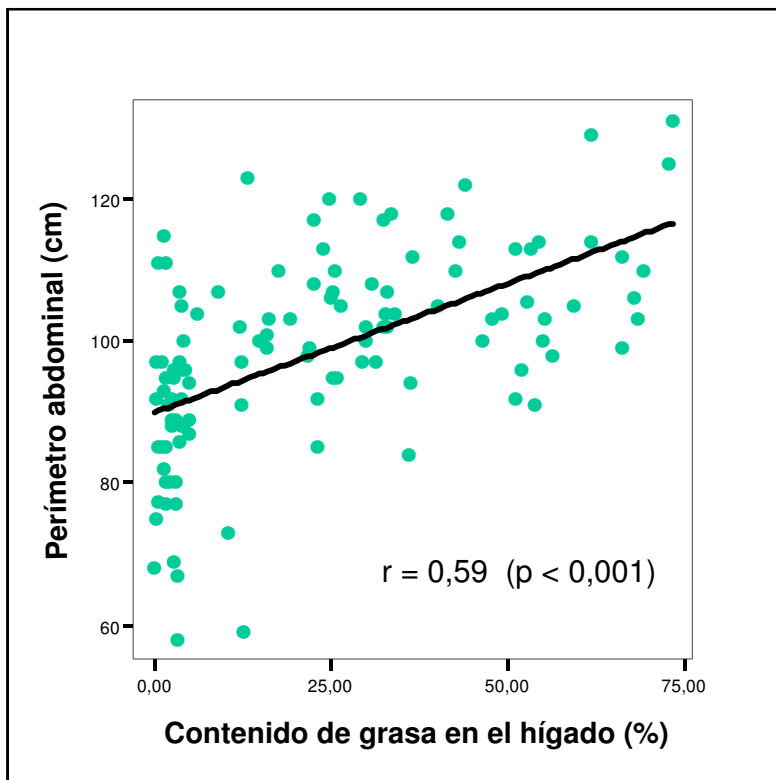


Figura 40. Correlación lineal entre el perímetro abdominal y el contenido de grasa hepática.

IV.3.2 Variables bioquímicas.

IV.3.2.1 GOT y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había una asociación positiva entre los valores de GOT (U/l) y el contenido de grasa hepática (%) ($p < 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = 0,47$. (Tabla 15, Figura 41).

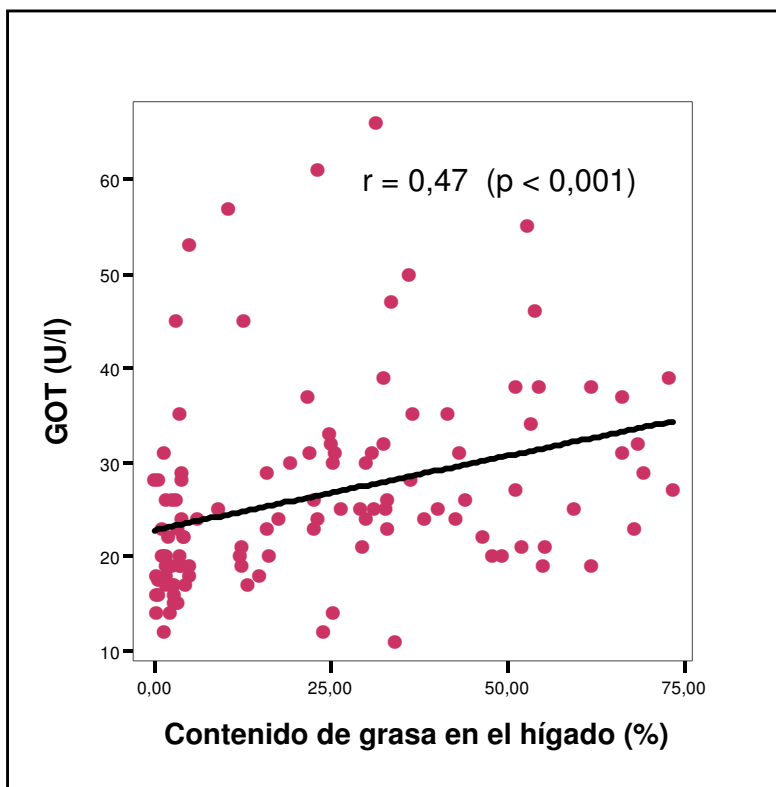


Figura 41. Correlación lineal entre los niveles de GOT y el contenido de grasa hepática.

IV.3.2.2 GPT y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había una asociación positiva entre los valores séricos de GPT (U/l) y el contenido de grasa hepática (%) ($p < 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = 0,73$. (Tabla 15, Figura 42).

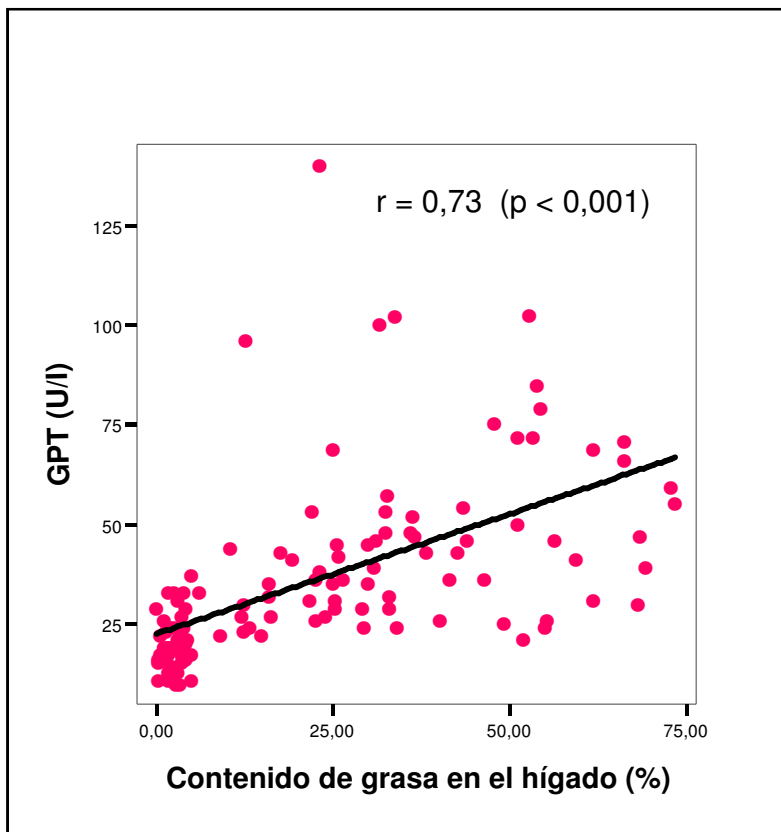


Figura 42. Correlación lineal entre los valores de GPT y el contenido de grasa hepática.

IV.3.2.3 GGT y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había una asociación positiva entre los valores de GGT (U/l) y el contenido de grasa hepática (%) ($p < 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = 0,39$. (Tabla 15, Figura 43).

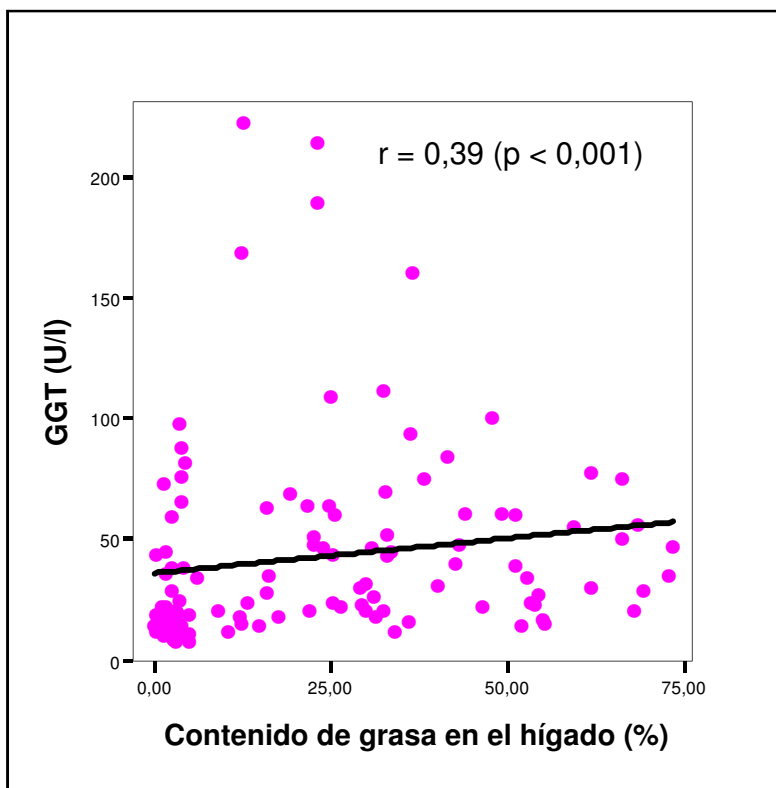


Figura 43. Correlación lineal entre los valores de GGT y el contenido de grasa hepática.

IV.3.2.4 Fosfatasa alcalina y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que no había asociación (NS) entre los valores séricos de la fosfatasa alcalina (U/l) y el contenido de grasa hepática (%) con un coeficiente de correlación $r = 0,17$. (Tabla 15, Figura 44).

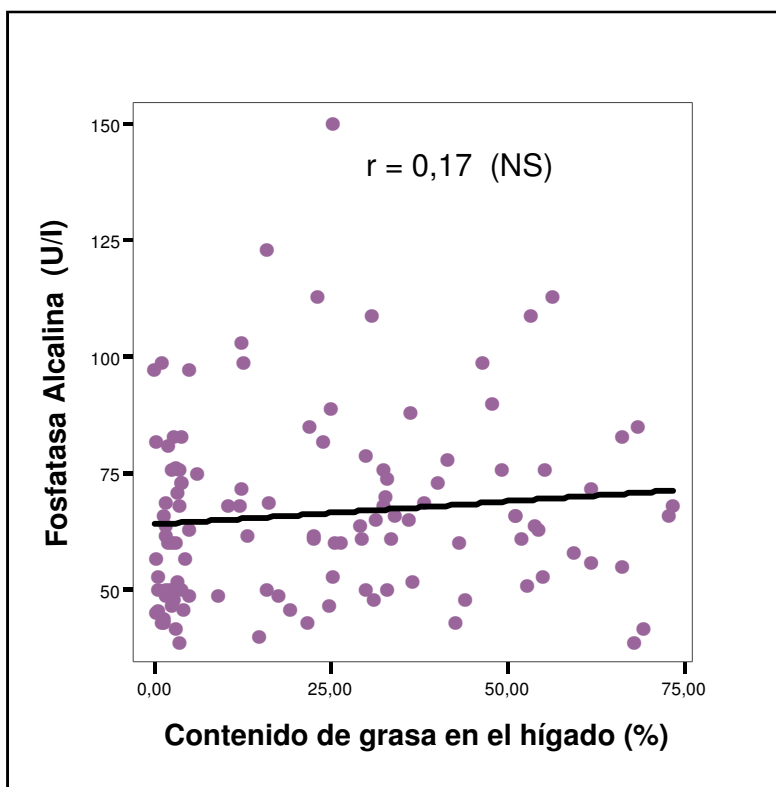


Figura 44. Correlación lineal entre los valores de fosfatasa alcalina y el contenido de grasa hepática.

IV.3.2.5 Colesterol total y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que no había asociación (NS) entre los valores séricos de colesterol total (mg/dl) y el contenido de grasa hepática (%) con un coeficiente de correlación $r = 0,16$. (Tabla 15, Figura 45).

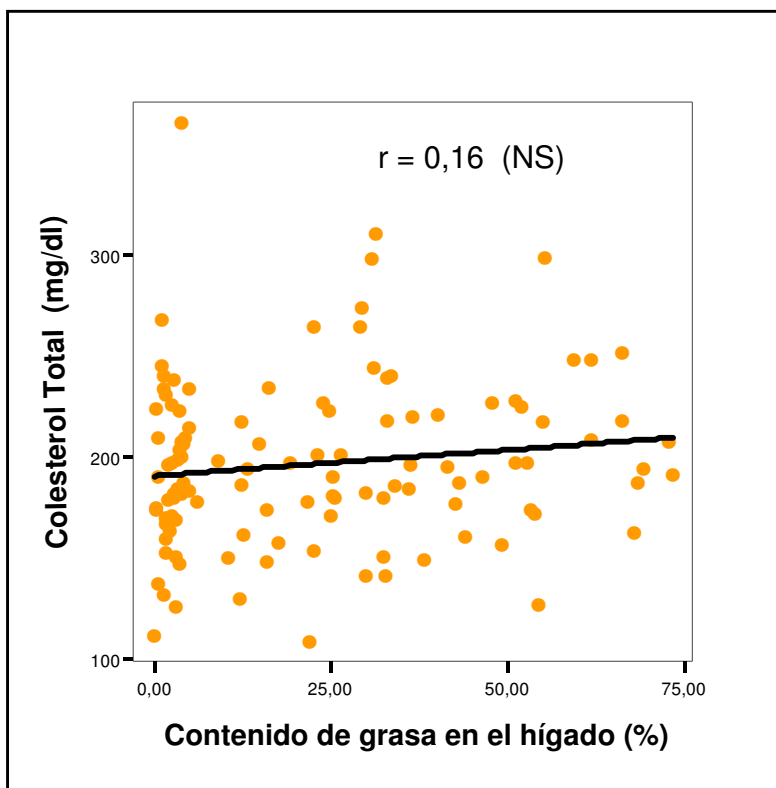


Figura 45. Correlación lineal entre los valores de colesterol total y el contenido de grasa hepática.

IV.3.2.6 Colesterol HDL y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había asociación negativa entre los valores séricos de colesterol HDL (mg/dl) y el contenido de grasa hepática (%) ($p < 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = (- 0,33)$. (Tabla 15, Figura 46).

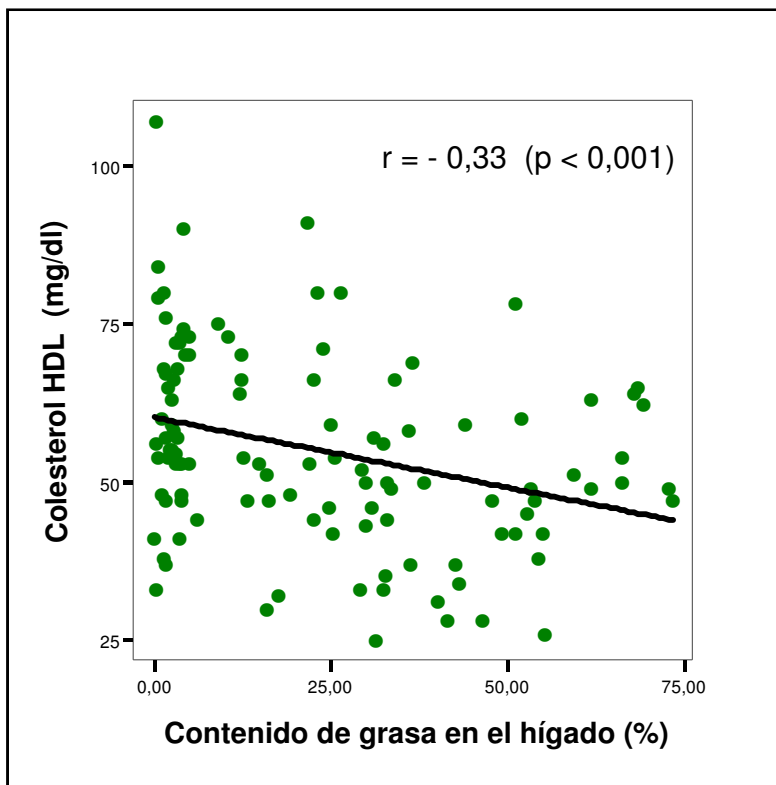


Figura 46. Correlación lineal entre los valores de colesterol HDL y el contenido de grasa hepática.

IV.3.2.7 Colesterol LDL y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que no había asociación (NS) entre los valores séricos de colesterol LDL (mg/dl) y el contenido de grasa hepática (%) con un coeficiente de correlación $r = 0,15$. (Tabla 15, Figura 47).

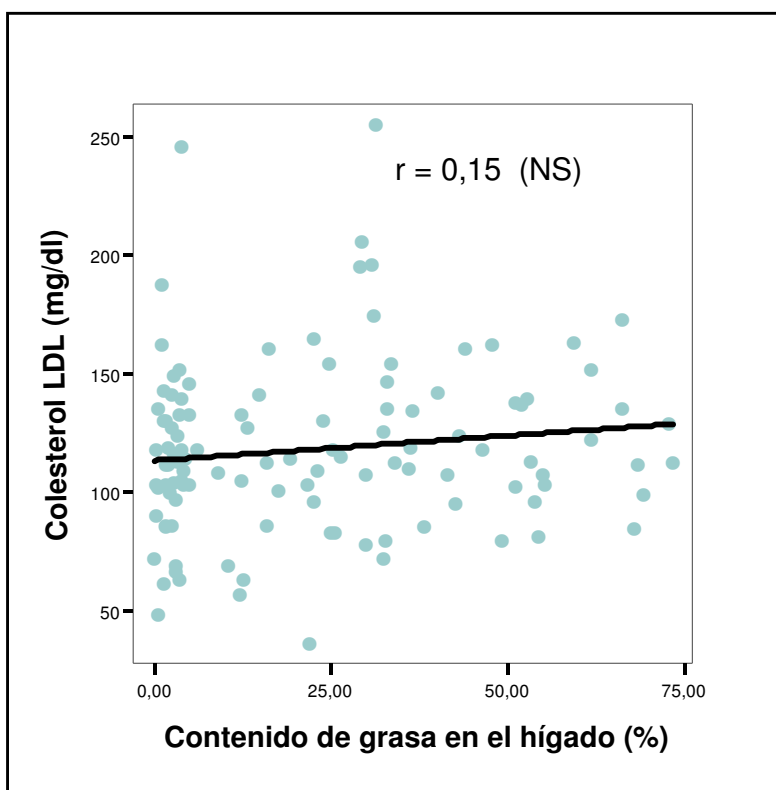


Figura 47. Correlación lineal entre los valores de colesterol LDL y el contenido de grasa hepática.

IV.3.2.8 Triglicéridos y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había asociación positiva entre los valores séricos de triglicéridos (mg/dl) y el contenido de grasa hepática (%) ($p < 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = 0,49$. (Tabla 15, Figura 48).

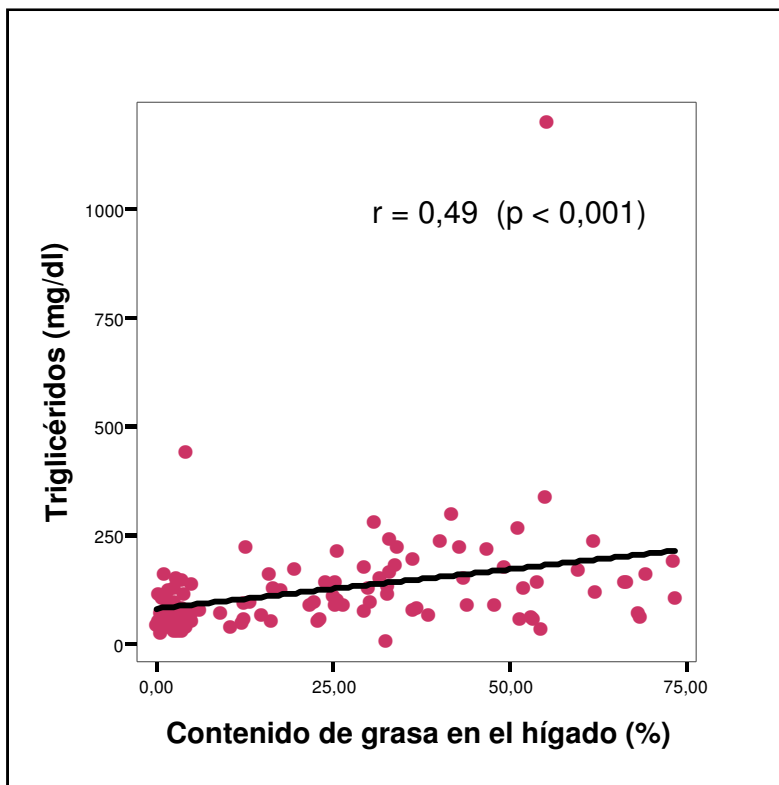


Figura 48. Correlación lineal entre los valores de triglicéridos y el contenido de grasa hepática.

IV.3.2.9 Glucosa y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que no había asociación (NS) entre los niveles de glucosa sanguínea (mg/dl) y el contenido de grasa hepática (%) con un coeficiente de correlación $r = 0,10$. (Tabla 15, Figura 49).

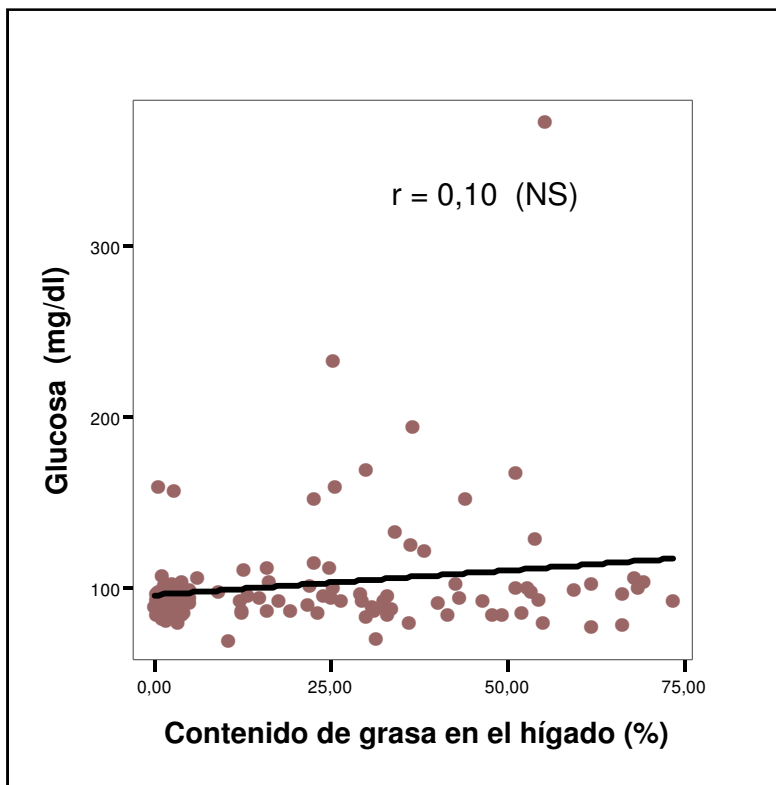


Figura 49. Correlación lineal entre la Glucosa y el contenido de grasa hepática.

IV.3.4 Variable ecográfica.

IV.3.4.1 IHRC y depósitos de grasa hepática.

El análisis de correlación lineal simple mostró que había asociación positiva entre el IHRC y el contenido de grasa hepática (%) ($p < 0,001$) con un coeficiente de correlación $r = 0,89$. (Tabla 15, Figura 50).

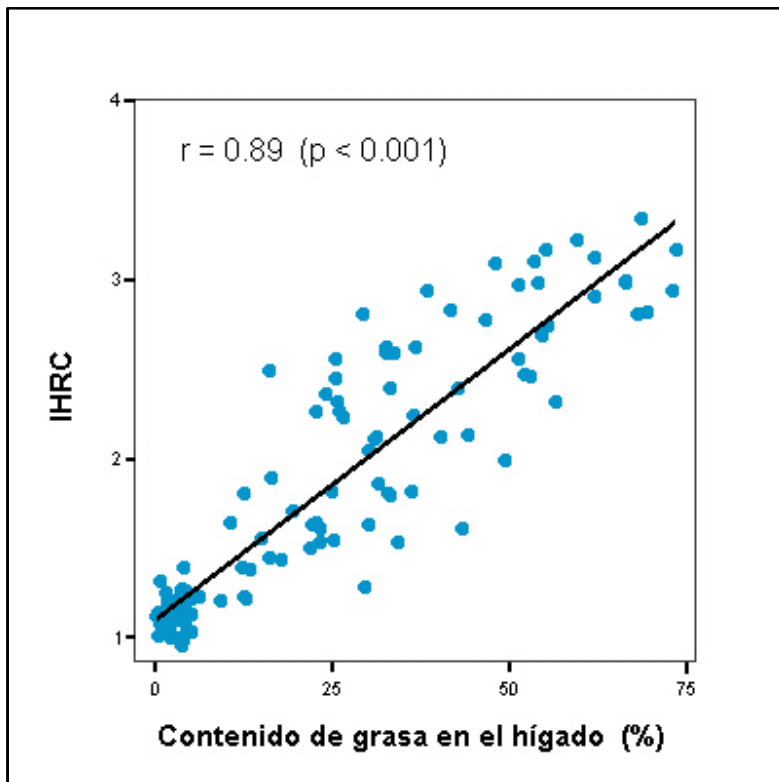


Figura 50. Correlación lineal entre el IHRC y el contenido de grasa hepática.

IV.4 OTRAS CORRELACIONES DE INTERÉS

IV.4.1 Correlaciones lineales significativas entre los niveles séricos de GPT y las demás variables del estudio.

Debido a los resultados obtenidos y previamente al estudio de precisión diagnóstica, se estudiaron las correlaciones de los valores de GPT, que se postula como marcador sérico de esteatosis, con el resto de las variables del estudio. Los resultados de las que dieron significativas se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Correlación lineal significativa entre los valores de GPT y las variables del estudio.

	<i>Coefficiente de correlación</i>	<i>Nivel de significación</i>
	<i>(r)</i>	<i>(p)</i>
Peso (Kg)	0,43	<0,001
IMC (Kg/m²)	0,40	<0,001
Perímetro abdominal (cm)	0,43	<0,001
GOT (U/l)	0,79	<0,001
GGT (U/l)	0,57	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	- 0,37	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	0,34	< 0,001
IHRC	0,70	<0,001
Depósit. grasa hepática (%)	0,73	<0,001

*: valor de significación $p < 0,05$.

IV.4.2 Correlaciones lineales significativas entre IHRC y las variables del estudio.

Debido a los resultados obtenidos y previamente al estudio de precisión diagnóstica, se estudiaron las correlaciones del IHRC, con el resto de las variables del estudio. Los resultados de las que dieron significativas se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Correlación lineal significativa entre el IHRC y las variables del estudio.

	<i>Coefficiente de correlación</i>	<i>Nivel de significación</i>
	<i>(r)</i>	<i>(p)</i>
Peso (Kg)	0,53	<0,001
IMC (Kg/m²)	0,54	<0,001
Perímetro abdominal (cm)	0,62	<0,001
GOT (U/l)	0,43	<0,001
GPT (U/l)	0,70	<0,001
GGT (U/l)	0,41	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	- 0,32	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	0,41	< 0,001
Depósit. grasa hepática (%)	0,89	<0,001

*: valor de significación $p < 0,05$.

IV.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DE LOS DEPÓSITOS DE GRASA HEPÁTICA Y LAS VARIABLES PREDICTORAS DEL ESTUDIO.

Con el objeto de encontrar las variables independientes que predigan o expliquen de forma global la presencia de esteatosis hepática en nuestra población, se realizó un análisis de regresión logística binaria de las variables independientes del estudio.

En un primer paso se utilizó el método *Backward Wald* (incluyendo todas las posibles variables independientes explicativas) con un intervalo de confianza para $\exp(\beta)$ del 95%. Se realizó un análisis por pasos, se excluyeron las variables con error estándar muy elevado (IHRC), y tras el último paso se seleccionaron las de valor predictivo más elevado que no habían sido eliminadas del modelo (GOT, GPT y perímetro abdominal). A estas últimas se les realizó un nuevo proceso de regresión logística, método *enter*, con el objetivo de obtener el coeficiente β de que nos permita estimar el riesgo de padecer esteatosis hepática en función del valor de la variable.

Las variables predictoras de esteatosis seleccionadas, según el modelo, y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 18. Los valores de exponente (β) fueron estadísticamente significativos para el perímetro abdominal $\exp(\beta) = 1,16$ ($p < 0,05$) y para la GPT con $\exp(\beta) = 1,60$ ($p < 0,001$).

Tabla 18. Variables predictoras de esteatosis. Regresión logística

	<i>Error estándar</i>	<i>Signif, (p)</i>	<i>Exp (β)</i>	<i>Intervalo de Confianza al 95% $\exp(\beta)$</i>	
GPT (U/l)	0,10	< 0,001	1,60	1,24	1,84
Perímetro abd. (cm)	0,06	0,002	1,16	1,06	1,28

IV.6 CURVAS ROC (*receiver operating characteristics*) Y ANÁLISIS DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS PEPOSITOS DE GRASA HEPÁTICA.

IV.6.1 Curva ROC y análisis de precisión diagnóstica para los niveles séricos de GPT.

Para de conocer, de una forma más global, como se comportan los valores séricos de GPT como herramienta diagnóstica de esteatosis hepática hemos realizado un análisis de curvas ROC para esta variable.

Para evaluar la validez de los valores de GPT para el diagnóstico de la esteatosis hepática se utilizó como prueba de referencia la ERM-H¹ 3T, considerando la presencia de esteatosis hepática cuando los depósitos de grasa hepáticos eran superiores al 5%.

El área bajo la curva ROC fue del 93,7% (95% IC, 89,7-99,7%). El punto óptimo de corte del valor de GPT para el que la sensibilidad y especificidad fueron máximas para predecir depósitos de grasa hepática superiores al 5% fue de 23 U/l, sensibilidad 94,7% y especificidad de 73,9% (Figura 51, Tabla 19).

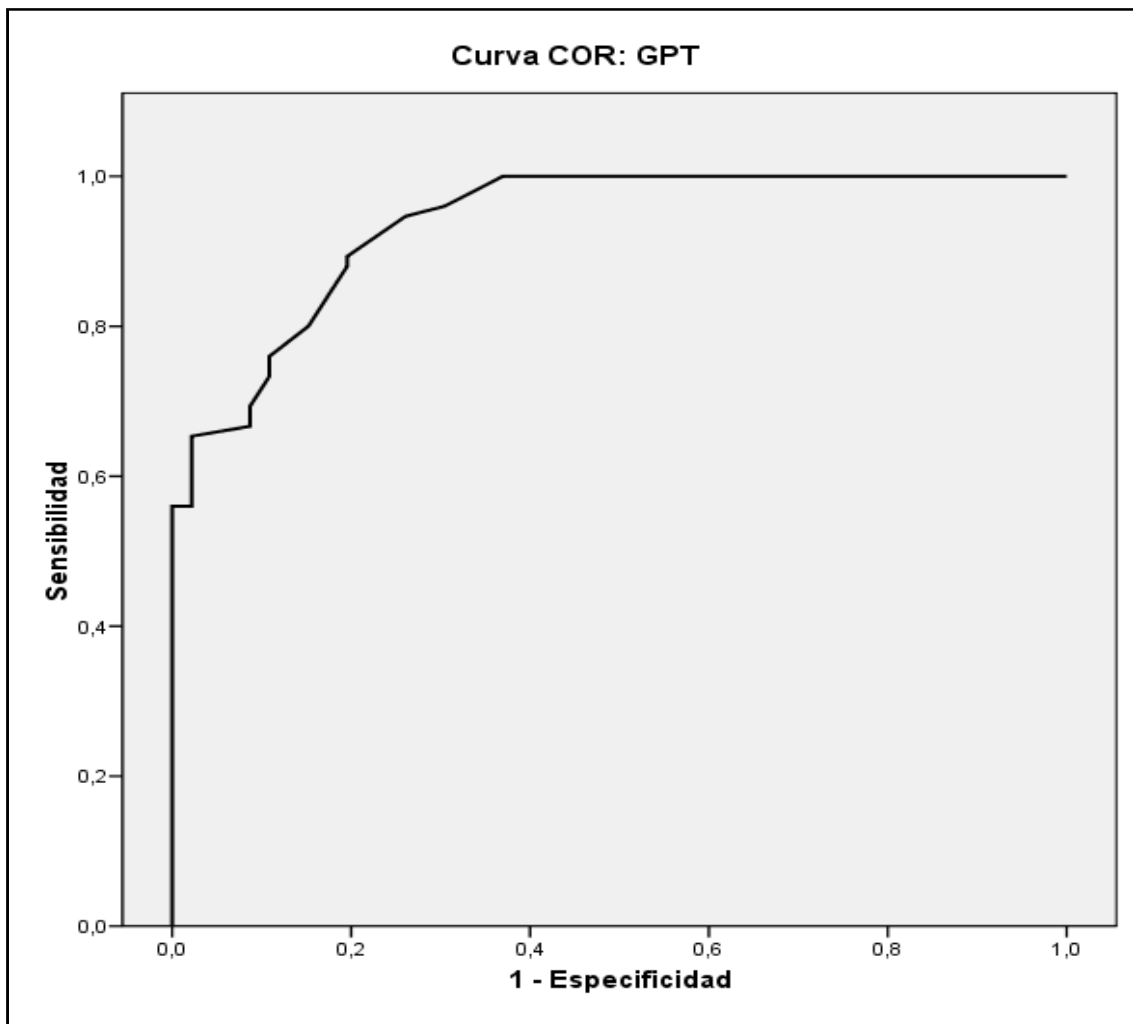


Figura 51. Gráfico de la curva ROC (sensibilidad y 1-especificidad) de los valores de GPT para el diagnóstico de esteatosis hepática.

Hemos obtenido una sensibilidad del 100% y un VPN del 100% para valores de de GPT = 20 U/l, no se ha observado ningún caso de esteatosis hepática con cifras inferiores a este valor (Figura 51-52, Tabla 19).

Los valores de especificidad y VPP del 100% se obtienen para un valor sérico de GPT = 37 U/l, no se ha observado ningún individuo sin esteatosis con cifras superiores a este valor (Figura 51-52, Tabla 19).

Con valores de GPT = 34 U/l la especificidad es del 97,83% y el VPP del 98%, solo había un caso de esteatosis hepática con GPT > 34 U/l (Figura 51-52, Tabla 19).

Para completar el estudio de precisión diagnóstica de los valores de GPT, se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para el diagnóstico de esteatosis. Los resultados se presentan en la Tabla 19.

A continuación, en la Figura 52, mediante un diagrama de dispersión de puntos, se representan los valores de GPT de los individuos estudiados, con sus respectivas cantidades de grasa hepática y las líneas de corte obtenidas para los resultados comentados.

Tabla 19. Precisión de la GPT para el diagnóstico de esteatosis

<i>GPT ((U/l) valor de corte</i>	<i>20</i>	<i>21</i>	<i>23</i>	<i>34</i>	<i>37</i>
<i>Sensibilidad</i>	100% (75 / 75)	98,6% (74 / 75)	94,67% (71 / 75)	65,33% (49 / 75)	56% (42 / 75)
<i>Especificidad</i>	63,04% (29 / 46)	65,22 (30/46)	73,91% (34 / 46)	97,83% (45 / 46)	100% (46 / 46)
<i>VPP</i>	81,52% (75 / 92)	82,22 (74/90)	85,84% (71 / 83)	98% (49 / 50)	100% (42/42)
<i>VPN</i>	100% (29 / 29)	96,77 (30/31)	89,47% (34 / 38)	63,38% (45 / 71)	58,22% (46/79)

Área bajo la curva: (93,7%); Intervalo de Confianza al 95%: (88,7-97,7)%

IC: intervalo de confianza, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo

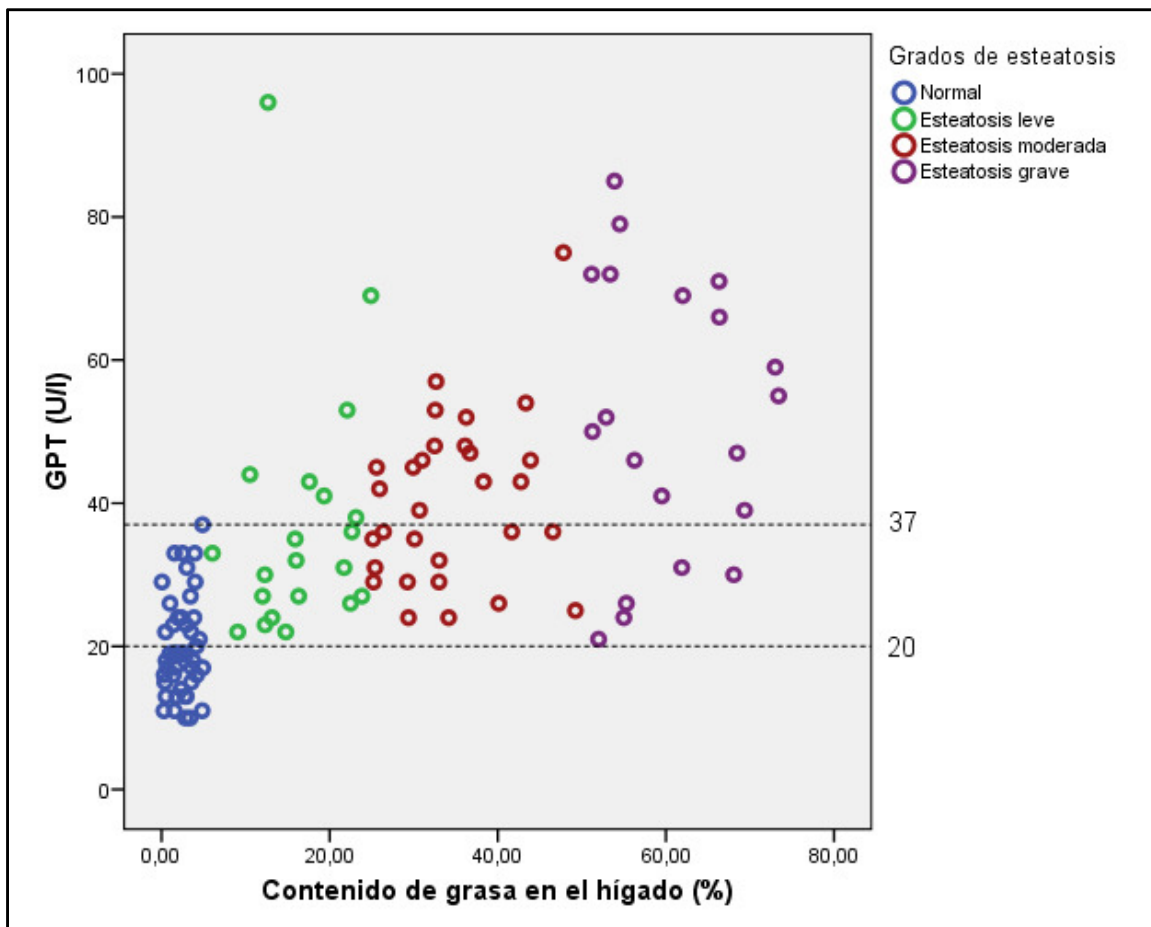


Figura 52. Distribución de la esteatosis en función de los valores de GPT. Líneas de corte empleadas para el estudio de precisión diagnóstica.

IV.6.2 Curva ROC y análisis de precisión diagnóstica para el IHRC.

Para de conocer, de una forma más global, la calidad del IHRC como herramienta diagnóstica de esteatosis hepática hemos realizado un análisis de curva ROC para dicho índice.

Para evaluar la validez del IHRC ecográfico para el diagnóstico de la esteatosis hepática se utilizó como prueba de referencia la ERM-H¹ 3T, considerando la presencia de esteatosis hepática cuando los depósitos de grasa hepáticos eran superiores al 5%.

El área bajo la curva ROC fue del 99,1% (95% IC, 98-100%). El punto óptimo de corte del IHRC ecográfico para el que la sensibilidad y especificidad fueron máximas para predecir esteatosis hepática fue de 1,28; con una sensibilidad del 94,67% y especificidad del 95,65% (Figura 53).

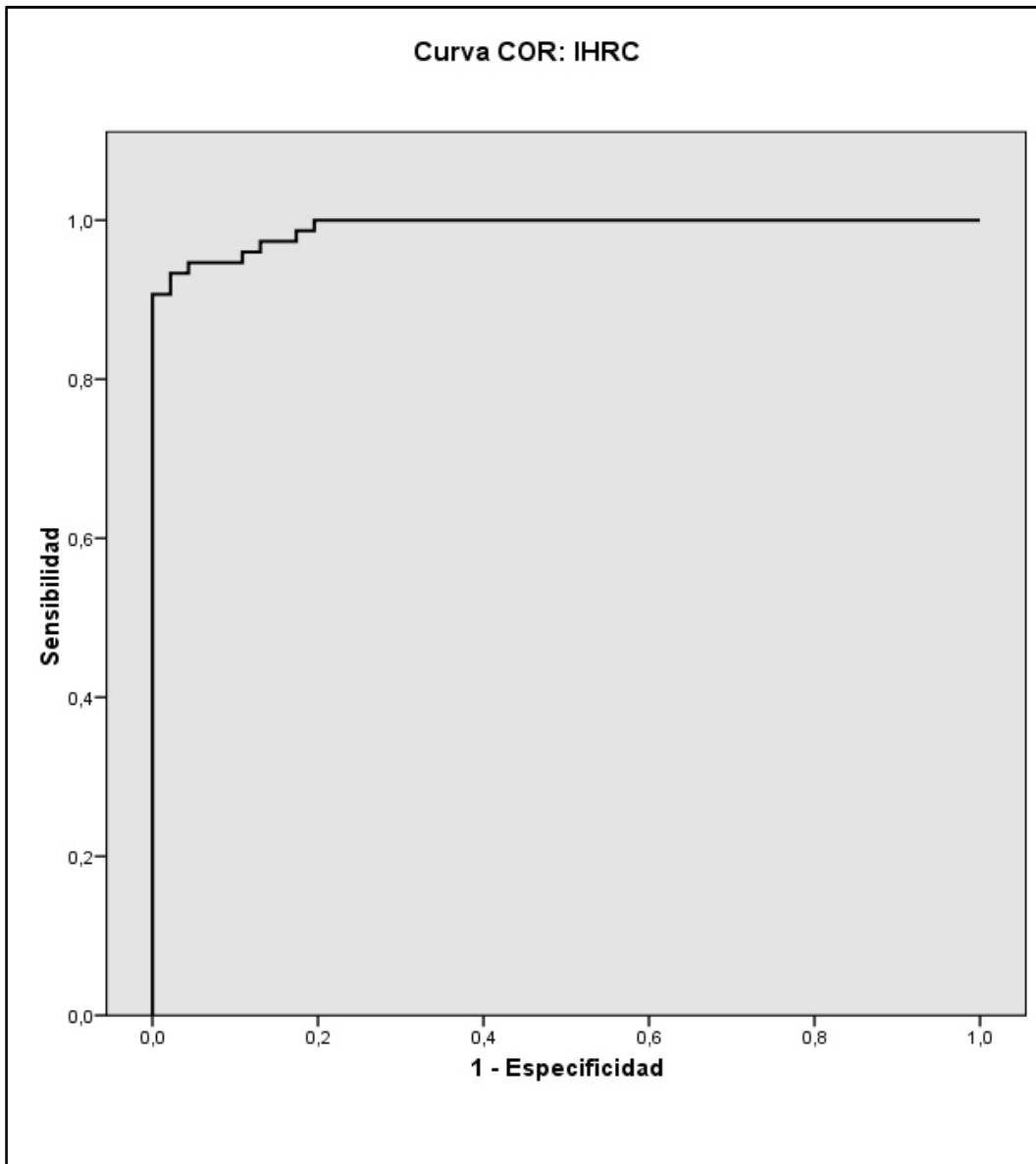


Figura 53. Gráfico de la curva ROC (sensibilidad y 1-especificidad) del IHRC para el diagnóstico de esteatosis hepática.

Además, hemos evaluado la capacidad del IHRC ecográfico para distinguir entre los distintos grados de esteatosis comparándolo con los depósitos de grasa hepática cuantificados mediante ERM-H¹ 3T.

El valor de corte óptimo de IHRC ecográfico para predecir esteatosis hepática de grado moderado (depósitos de grasa hepática > 25%) fue de 1,75 con un área bajo la curva del 96,6% (IC al 95%, 93,9-99,3%) con una sensibilidad del 90,6% y una especificidad del 91,2%.

El valor de corte óptimo de IHRC ecográfico para predecir esteatosis hepática de grado grave (depósitos de grasa hepática > 50%) fue de 2,29 con un área bajo la curva del 95,9% (IC al 95%, 92,6-99,2%) con una sensibilidad del 95,2% y una especificidad del 84% (Tabla 20). Las curvas ROC se representan en la Figura 54.

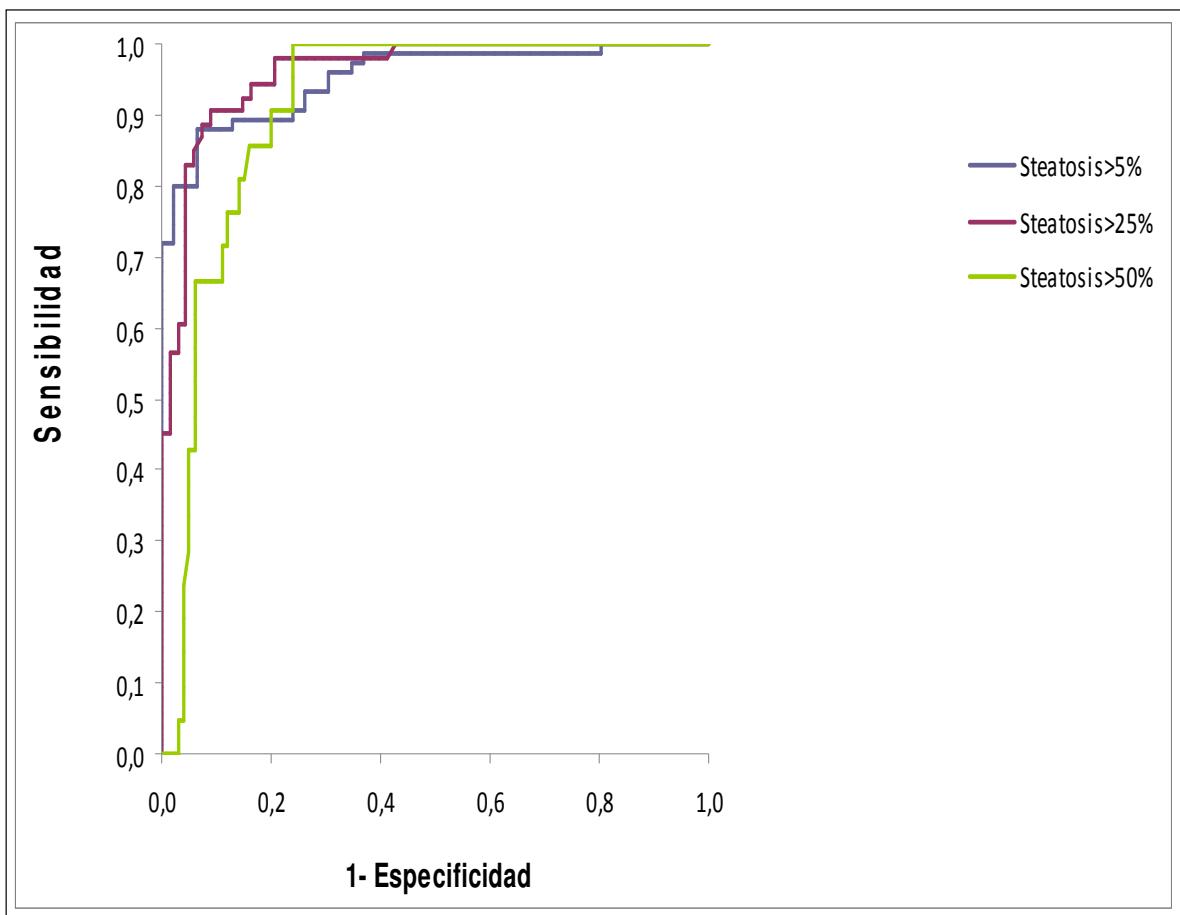


Figura 54. Gráfico de la curva ROC de sensibilidad y 1-especificidad del IHRC para el diagnóstico de los distintos grados de esteatosis hepática.

Para completar el estudio de precisión diagnóstica del IHRC, se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para la detección de depósitos de grasa hepática > 5%, > 25% y >50%. Los resultados se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20. Precisión diagnóstica del IHRC en relación con los diferentes grados de esteatosis.

Esteatosis	>5% (n:75)	>25% (n:53)	>50% (n:21)
<i>IHRC (valor de corte)</i>	1,28	1,75	2,29
<i>Área bajo la curva</i>	99,10%	96,60%	95,90%
<i>IC al 95%</i>	(98-100)%	(93,9-99,3)%	(92,6-99,2)%
<i>Sensibilidad</i>	94,67% (71 / 75)	90,57% (48 / 53)	95,24% (20 / 21)
<i>Especificidad</i>	95,65% (44 / 46)	91,18% (62 / 68)	84% (84 / 100)
<i>VPP</i>	97,26% (71 / 73)	88,89% (48 / 54)	55,56% (20 / 36)
<i>VPN</i>	91,67% (44 / 48)	92,54% (62 / 67)	98,82% (84 / 85)

IHRC: Índice hepato-renal computarizado, IC: intervalo de confianza, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo

IV.6.3 Análisis de precisión diagnóstica para la combinación de los niveles séricos de GPT y el IHRC en el diagnóstico del HGNA.

Con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica del HGNA mediante pruebas sencillas y habituales en la práctica clínica, definimos una nueva variable, que pasamos a describir y que combina los niveles séricos de GPT y el IHRC ecográfico.

Basándonos en nuestros resultados sabemos que la sensibilidad para el diagnóstico de esteatosis hepática es del 100% para valores de GPT >20 U/l; y también sabemos que el VPP es del 100% para niveles de GPT >37 U/l. Así pues, no hemos encontrado individuos con esteatosis y valores de <20 U/l de GPT y todos los que tienen niveles de GPT >37 U/l tienen depósitos de grasa hepática >5%. Además, hemos obtenido para valores > 1,20 de IHRC una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de esteatosis.

Con estos datos hemos procedido al algoritmo diagnóstico de la Figura 55 con los resultados que se muestran en la Tabla 21.

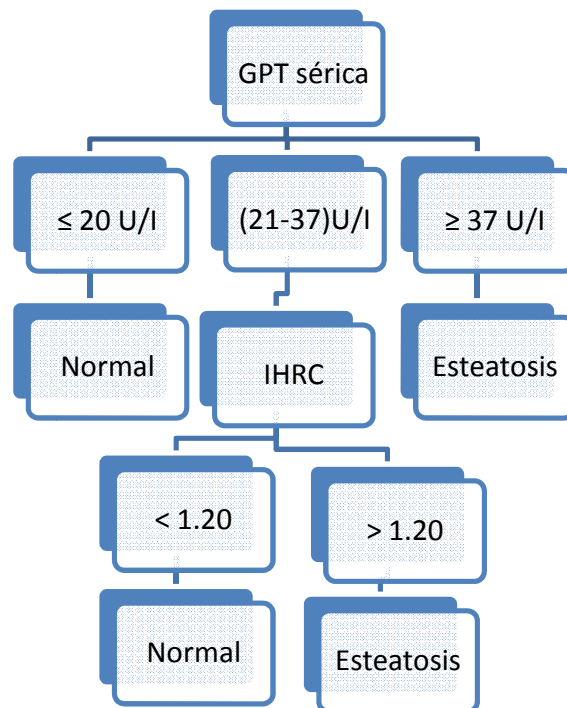


Figura 54. Algoritmo diagnóstico para la esteatosis hepática.

Tabla 21. Precisión diagnóstica del algoritmo (GPT sérica e IHRC ecográfico) para el diagnóstico de esteatosis.

<i>Valor de corte</i>	<i>GPT ≥ 37U/l ó GPT(21-37)U/l + IHRC >1,20</i>	<i>Intervalo de confianza al 95%</i>
<i>Sensibilidad</i>	100% (75 /75)	(99,33 - 100) %
<i>Especificidad</i>	93,48% (43 / 46)	(85,26 – 100)%
<i>VPP</i>	96,15% (75 / 78)	(91,25 – 100)%
<i>VPN</i>	100% (43 / 43)	(98,84 – 100)%
<i>Índice de Youden</i>	0,93	(0,86 -1,01)
<i>Razón de verosimilitud positiva</i>	15,33	(5,13 -45,79)

Área bajo la curva: (96,8%); Intervalo de Confianza al 95%: (93,7-100)%
 VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo

V. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Mediante nuestro estudio hemos podido comprobar que los niveles séricos de GPT constituyen un excelente marcador de HGNA. La validez interna obtenida para el diagnóstico de esteatosis, con un valor de GPT de 20 U/l ha mostrado una sensibilidad del 100%, un VPN del 100%, una especificidad del 63,04% y un VPP del 81,52%. Un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad se obtendría para un valor de GPT de 23 U/l cuya sensibilidad ha sido del 94,67%, la especificidad del 73,91%, el VPP del 85,84% y el VPN del 89,47%. Por otro lado, para un valor de GPT de 37 U/l, el VPP es del 100%. Por tanto, según nuestros resultados, utilizando exclusivamente los valores séricos de GPT, podemos asegurar quien tiene y quien no tiene HGNA, quedando un intervalo de valores de GPT entre 20 y 37 U/l, en el que habría que utilizar otra prueba para confirmarlo, y nosotros proponemos un método ecográfico que hemos denominado índice hepato-renal computarizado (IHRC).

Hemos cuantificado la grasa hepática utilizando la ERM-H¹ 3T, actualmente considerada el “Gold estándar” no invasivo para conocer el contenido de grasa del hígado [1;97;105;106;108;113;115]. Hasta ahora, se ha considerado la determinación histológica del contenido de grasa hepática el referente diagnóstico, sin embargo, cada vez es menos aceptada por médicos y pacientes ya que tiene una morbilidad del 3% y una mortalidad del 0,03%

[131]. Por otro lado, la ERM-H¹, cuando mide el contenido de triglicéridos hepáticos, ha demostrado excelentes correlaciones con la histología [1;97;105;106;108;113;115]. Por tanto, este método de RM, en la actualidad es aceptado, como equivalente e incluso puede considerarse superior a la valoración histológica de la grasa hepática mediante biopsia [90;111]. La ERM-H¹, también se ha usado en estudios de prevalencia poblacional de esteatosis hepática en la población general [1;114], así como en ensayos clínicos controlados [126;132].

Aunque clásicamente, la HGNA se ha asociado a elevación de transaminasas, y la presencia de valores elevados de GPT se ha considerado un posible dato de esteatosis hepática, especialmente en poblaciones con alta prevalencia de obesidad. Hasta donde nosotros conocemos, éste es el primer estudio publicado que pone de manifiesto la precisión diagnóstica de los niveles séricos de la GPT en el diagnóstico, y la valoración del contenido de grasa hepática en sujetos sin hábito etílico y sin otro tipo de hepatopatía (HGNA).

En el estudio de la precisión diagnóstica de los niveles séricos de GPT para detectar pacientes con HGNA, hemos observado que hay un elevado porcentaje de individuos (36%) con valores de GPT comprendidos entre 20 y 37 U/l (valores actualmente considerados normales) que tienen esteatosis hepática, lo que nos permite sugerir que para diagnosticar de forma adecuada la esteatosis hepática no alcohólica, habría que bajar el umbral de la normalidad para la GPT y situarlo en torno a 20-22 U/l. En este sentido, un

estudio previo, describe que algunos individuos con valores de GPT inferiores a 30 U/l tienen hallazgos histopatológicos y clínicos similares a los que tienen HGNA [133]. Lo que sugiere que algunos individuos con niveles de transaminasas considerados actualmente como normales pueden tener HGNA. En nuestro estudio, el análisis de regresión logística binaria ha puesto de manifiesto que el principal predictor de esteatosis hepática es el nivel sérico de GPT, además hemos comprobado que por cada unidad que se eleva la GPT a partir de 20 U/l, el riesgo de padecer esteatosis aumenta 1,6 veces.

Se conoce que la mayoría de los pacientes con HGNA se encuentran asintomáticos [78], y que solo un 50% de ellos presentan elevación de transaminasas [79;134]. Recientemente, se ha venido insistiendo en la necesidad de disponer de una prueba precisa, económica y no invasiva que permita detectar a estos individuos con HGNA, ya que en ellos además de la posibilidad de progreso a fibrosis y cirrosis hepática [135], es especialmente frecuente el desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia, aumento del perímetro abdominal, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares [136-138]. Así, nosotros hemos encontrado una correlación positiva entre los valores séricos de GPT con el IMC, con el perímetro abdominal y con los niveles séricos de triglicéridos. Recientemente, han sido publicados resultados del estudio Framingham Offspring [139] y se ha llamado la atención sobre la posible importancia de considerar a los niveles séricos de GPT como un biomarcador predictor del desarrollo de diabetes, síndrome metabólico y ECV, otros artículos previos

así lo sugerían [24;125;127;139-144], incluso algunos estudios afirman que sujetos con niveles de GPT ≥ 21 U/l tienen 2 veces más riesgo de padecer diabetes a los 5 años que individuos con GPT ≤ 12 U/l [141;143;145]; y como hemos señalado anteriormente la sensibilidad para el diagnóstico de esteatosis hepática, obtenida en nuestro estudio, ha sido del 98,67 % para valores de GPT ≥ 21 U/l.

En cuanto al análisis de asociación, precisión diagnóstica y valor predictivo de otros parámetros estudiados, hemos encontrado que los niveles séricos de GOT se encuentran significativamente más elevados en los sujetos con esteatosis, y que en éstos existía una correlación positiva con el contenido de grasa hepática; sin embargo, no había diferencias entre los individuos con distinto grado de esteatosis, y en el estudio de regresión múltiple quedaba excluida como factor predictor de esteatosis, por lo que consideramos que el rendimiento diagnóstico de la GOT es inferior al que hemos encontrado para la GPT.

Con respecto a la GGT, igualmente observamos que los individuos con esteatosis tenían niveles séricos más elevados que los que no tenían esteatosis, y existía una correlación positiva entre la GGT y los depósitos de grasa hepática. Pero al igual que con la GOT tampoco encontramos diferencias significativas entre los grupos con distinto grado de esteatosis, ni entre los sujetos con esteatosis grave y el grupo de sujetos normales. El

estudio de regresión múltiple también la excluía como predictor de esteatosis.

En cuanto a la fosfatasa alcalina, los sujetos con esteatosis moderada tenían valores levemente superiores en comparación con individuos sin esteatosis y, no encontramos correlación entre los niveles de fosfatasa alcalina y los depósitos de grasa hepática. Por tanto, su capacidad predictora de HGNA es prácticamente nula en la práctica clínica.

Los triglicéridos también estaban elevados en los sujetos con esteatosis, sin embargo no había diferencias entre el grupo de sujetos con esteatosis leve y los que no tenían esteatosis; y aunque se encontró una correlación positiva entre el nivel sérico de triglicéridos y los depósitos de grasa hepática tampoco constituyen un marcador fiable de HGNA en la práctica clínica.

En relación al colesterol HDL, se observó que los sujetos con esteatosis tenían valores séricos inferiores a los individuos sin esteatosis, y que el grupo de sujetos con esteatosis moderada tenían niveles de colesterol HDL inferiores al grupo de sujetos con esteatosis leve. Se encontró una correlación negativa entre el nivel sérico de colesterol HDL y la cantidad de grasa acumulada en el hígado. Esta asociación inversa entre el contenido de grasa hepática y los valores séricos de colesterol HDL ponen de manifiesto la conocida implicación contrapuesta de ambos en el desarrollo de ECV y procesos asociados al HGNA.

Con respecto al colesterol total, el colesterol LDL y la glucemia, no se encontraron diferencias entre los distintos grupos ni asociación entre sus niveles séricos y los depósitos de grasa hepática.

En cuanto a las variables antropométricas, observamos que tanto el peso, el IMC y el perímetro abdominal, en los individuos con esteatosis eran superiores a los que no la tenían, y que no había diferencias entre los individuos con distinto grado de esteatosis. Se observó una correlación positiva entre cada una de estas variables y los depósitos de grasa hepática. Estos hallazgos coinciden con los ya descritos en la literatura médica [7;128] y permiten sugerir que la pérdida de peso podría ser una medida eficaz contra la esteatosis hepática. En relación a la altura no hubo diferencias entre los distintos grupos.

Por otro lado, en nuestro trabajo hemos desarrollado un método ecográfico cuantitativo para evaluar la esteatosis hepática, basado en las diferencias de ecogenicidad del hígado con respecto al parénquima del riñón derecho, visualizados en el mismo plano ecográfico, y su cálculo lo hemos realizado en la estación de trabajo habitual. Este procedimiento, se fundamenta en la medición computarizada de la ecogenicidad de dichos parénquimas y el cálculo del cociente entre ambos. Este método ecográfico, lo hemos llamado índice hepato-renal computarizado (IHRC) y tiene grandes ventajas con respecto al clásico ya que es objetivo (la ecogenicidad la mide el ordenador

de la estación de trabajo y por tanto, no está sujeto a la apreciación del ojo humano), es cuantitativo (el clásico es cualitativo) y evita la variabilidad intra e interobservador que han sido tan criticadas en la literatura científica [86;87].

Hasta la fecha, solo se han publicado tres trabajos que utilizan variantes del IHRC para valorar la esteatosis hepática [110;112;150] pero estos utilizaban softwares especiales para realizarlo, que no están disponibles en los ecógrafos habituales de los servicios de radiología o digestivo, y por tanto, aunque son precisos en el diagnóstico de esteatosis, no son útiles en la práctica clínica por su falta de disponibilidad. Por ello surge la necesidad de encontrar un método sencillo y asequible a todos los ecografistas, sin software complejo, para medir el IHRC ecográfico. Nosotros lo hemos llevado cabo en la estación de trabajo habitual donde almacenamos las imágenes ecográficas digitalizadas, y hemos comparado estos resultados con la cuantificación de los depósitos de grasa hepática mediante ERM-H¹ 3T obteniendo una excelente correlación positiva ($r= 0,89$; $p<0,001$). El estudio de precisión diagnóstica del IHRC para predecir depósitos de grasa mayores del límites superior de la normalidad (5%) mostró una sensibilidad del 94,67% y una especificidad del 95,65% para valores de IHRC=1,28. Además hemos comprobado que el IHRC posee una excelente capacidad para distinguir entre los distintos grados de esteatosis. Así, para el diagnóstico de esteatosis de grado moderado (depósitos de grasa hepática > 25%) para un valor de IHRC= 1,75, la sensibilidad fue de 90,6% y la especificidad de 91,25; y para la

esteatosis grave (depósitos de grasa hepática >50%) con un valor de IHRC=2,29 la sensibilidad fue del 95,2% y la especificidad del 84%.

Además, hemos comprobado que, si queremos mejorar la sensibilidad del IHRC en la cuantificación de la esteatosis hepática para diagnosticar casos de esteatosis mayores del 5% basta con bajar el IHRC de a 1,28 a 1,21 y la sensibilidad sería del 100% con una especificidad aceptable del 80,4%. Igual sucede en los sujetos con esteatosis moderada (>25% del contenido del hígado es grasa) donde si bajamos el IHRC de 1,75 a 1,28 obtenemos una sensibilidad del 100% con una especificidad del 70,6%. Para casos de esteatosis grave (depósitos de grasa hepática >50%) si bajamos el valor de corte del IHRC de 2,29 a 2,15 obtendríamos una sensibilidad diagnóstica del 100% con una especificidad del 80%.

La media del IHRC en nuestro estudio fue de 1,81 con un rango (0,96-3,34). Las diferencias de medias con respecto a otros estudios oscilan entre 1,65 y 2,25 [110;112;150] pueden explicarse también por las diferencias entre los sujetos que constituían las poblaciones de estudio, como son presentar hepatopatías diferentes al HGNA [150], centrarse en individuos con HGNA en grado leve [112] o porque su población de estudio la constituían pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y diabéticos tipo 2 [110]. En cuanto al valor de corte para diagnosticar esteatosis, en nuestro estudio ha sido de 1,28. Este valor es diferente al obtenido por otros autores y estas diferencias, como hemos señalado, podrían ser debidas a diferencias en las poblaciones estudiadas.

Con el objetivo de mejorar el rendimiento en el diagnóstico del HGNA, y basándonos en los resultados obtenidos de nuestro estudio, hemos propuesto un sencillo algoritmo diagnóstico (Figura 55). Así, a todos los individuos con niveles séricos de GPT ≤ 20 U/l debemos considerarlos que no tienen esteatosis hepática (sensibilidad 100%) y a todos los que tienen valores de GPT >37 U/l se les debe de diagnosticare de HGNA (VVP: 100%). Al grupo de sujetos con niveles séricos de GPT (21-37) U/l se les debería realizar un estudio US del hígado y la determinación del IHRC ecográfico. A los sujetos con IHRC $>1,20$ (sensibilidad: 100%) les consideramos que tienen esteatosis y los que tenga valores inferiores como normales.

Aplicando este sencillo algoritmo diagnóstico que combina GPT e IHRC obtenemos un excelente rendimiento diagnóstico (sensibilidad: 100%, especificidad: 93,48%, VPP 97,52% y VPN: 100%). Y basándonos en los resultados obtenidos del IHRC para la predicción de los distintos grados de esteatosis podemos clasificar la esteatosis en leve (IHRC $> 1,28$), moderada (IHRC $> 1,75$) y grave (IHRC $> 2,29$).

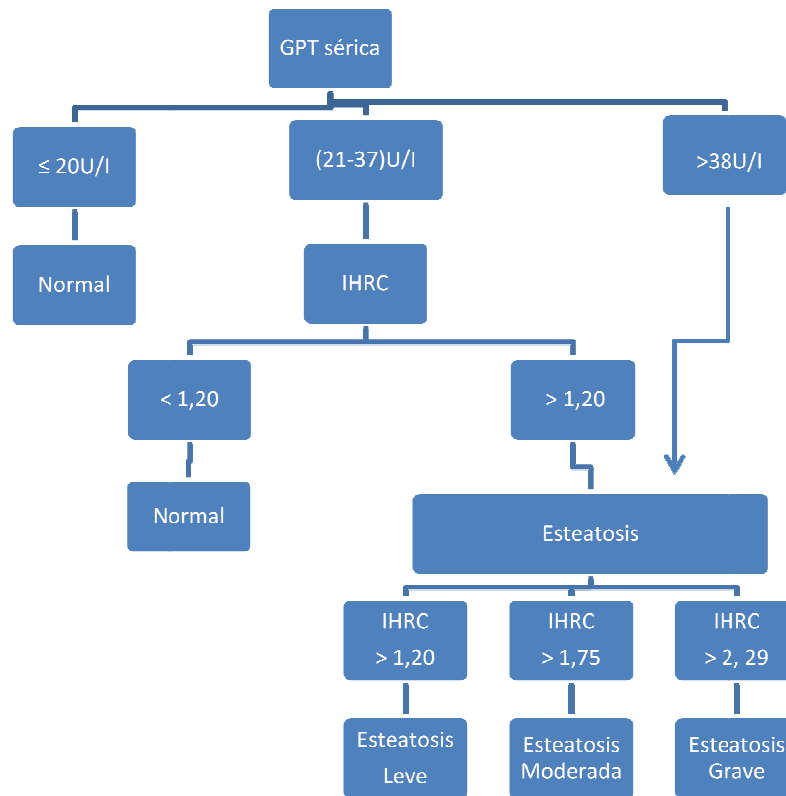


Figura 55. Algoritmo diagnóstico para la esteatosis hepática.

En conclusión, sugerimos que la asociación de la determinación de la GPT en suero y la valoración ecográfica el IHRc, permiten el diagnóstico de esteatosis hepática en la mayoría de los casos, de forma económica y precisa y pueden prestar gran ayuda al manejo de estos pacientes, al ser herramientas disponibles en la práctica clínica habitual.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. Los niveles séricos de GPT constituyen un excelente biomarcador de los depósitos de grasa hepática en HGNA.
2. El máximo rendimiento diagnóstico de los valores séricos de GPT, en el diagnóstico del HGNA, se consigue cuando se reduce el umbral de la normalidad a valores de 23 U/l.
3. El contenido de grasa hepática guarda relación positiva significativa con el perímetro abdominal, el IMC y los niveles séricos de triglicéridos; y tienen relación inversa con los niveles séricos de colesterol-HDL.
4. La obtención del IHRC constituye un método diagnóstico ecográfico cuantitativo, objetivo, sensible y específico para el diagnóstico del HGNA.
5. La asociación de los niveles séricos de GPT y el IHRC ecográfico permiten establecer el diagnóstico del HGNA en la mayoría de los casos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

Reference List

- (1) Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:E462-E468.
- (2) Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:775-777.
- (3) ZELMAN S. The liver in obesity. *AMA Arch Intern Med* 1952; 90:141-156.
- (4) WESTWATER JO, FAINER D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958; 34:686-693.
- (5) Thaler H. Die fettleber und ihre pathogenetische Beziehung zur Leberzirrhose. *Virchows Arch* 1962; 335:180-188.
- (6) Ludwig J VTMDOBJ. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438.
- (7) Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122:1649-1657.
- (8) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
- (9) Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:636-641.
- (10) Mehta SR TEBJJD-RS. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3476-3483.
- (11) Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology* 2005; 42:5-13.
- (12) Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107:450-455.
- (13) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, Kawahito Y, Yoshida N, Suetsugu A, Kato T, Okuda J, Ida K, Yoshikawa T. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13:1579-1584.

- (14) Wong VW, Wong GL, Yip GW, Lo AO, Limquiaco J, Chu WC, Chim AM, Yu CM, Yu J, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60:1721-1727.
- (15) Abdou AS, Magour GM, Mahmoud MM. Evaluation of some markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian young adult males with abdominal obesity. *Br J Biomed Sci* 2009; 66:143-147.
- (16) Ndumele CE, Nasir K, Conceicao RD, Carvalho JA, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31:1927-1932.
- (17) Scorletti E, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: metabolic aspects and novel treatments. *Endocrine* 2011; 40:332-343.
- (18) Singh SP. Non-alcoholic fatty liver disease: the unfolding monster? *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:199-201.
- (19) Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106-1110.
- (20) Farrell GC. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22:185-194.
- (21) Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, Norris HT, Caro JF. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1349-1355.
- (22) Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136:727-733.
- (23) Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphological screws on a hepatic rambler. *Hepatology* 1995; 21:1742-1743.
- (24) Santos L MEJLRKSER. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis among ethnic groups [Abstract]. *Gastroenterology* 2001; 120.
- (25) Dulloo AG. Biomedicine. A sympathetic defense against obesity. *Science* 2002; 297:780-781.
- (26) Struben VM, Hespeneide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108:9-13.

- (27) Perez AF, Benlloch S, Berenguer M, Beltran B, Berenguer J. Non-alcoholic statohepatitis: physiopathological, clinical and therapeutic implications. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96:628-639.
- (28) Belfiore F, Iannello S. Insulin resistance in obesity: metabolic mechanisms and measurement methods. *Mol Genet Metab* 1998; 65:121-128.
- (29) Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-1362.
- (30) Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999; 18:353-358.
- (31) Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121:710-723.
- (32) Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:1340-1347.
- (33) Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373-379.
- (34) Lee JH, Rhee PL, Lee JK, Lee KT, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Role of hyperinsulinemia and glucose intolerance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver in patients with normal body weight. *Korean J Intern Med* 1998; 13:12-14.
- (35) Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108:143-152.
- (36) De CD, Pauwels M, Van den Branden C. Alterations of peroxisomes in steatosis of the human liver: a quantitative study. *Hepatology* 1995; 22:744-752.
- (37) Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:57-69.
- (38) Wasserman JM, Thung SN, Berman R, Bodenheimer HC, Jr., Sigal SH. Hepatic Weber-Christian disease. *Semin Liver Dis* 2001; 21:115-118.
- (39) Van SW, Lanckmans S. Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 Suppl 3:S27-S36.

- (40) Vila MR, Gamez J, Solano A, Playan A, Schwartz S, Santorelli FM, Cervera C, Casali C, Montoya J, Villarroya F. Uncoupling protein-1 mRNA expression in lipomas from patients bearing pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278:800-802.
- (41) Mansouri A, Gaou I, Fromenty B, Berson A, Letteron P, Degott C, Erlinger S, Pessayre D. Premature oxidative aging of hepatic mitochondrial DNA in Wilson's disease. *Gastroenterology* 1997; 113:599-605.
- (42) Cotrim HP, Andrade ZA, Parana R, Portugal M, Lyra LG, Freitas LA. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver* 1999; 19:299-304.
- (43) Simon JB, Manley PN, Brien JF, Armstrong PW. Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1984; 311:167-172.
- (44) Cai Q, Bensen M, Greene R, Kirchner J. Tamoxifen-induced transient multifocal hepatic fatty infiltration. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:277-279.
- (45) Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, Wong H, Harris M, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 346:811-820.
- (46) Dahl MG, Gregory MM, Scheuer PJ. Liver damage due to methotrexate in patients with psoriasis. *Br Med J* 1971; 1:625-630.
- (47) Cassagnou M, Boruchowicz A, Guillemot F, Gheysens Y, Devisme L, Cortot A, Colombel JF. Hepatic steatosis revealing celiac disease: a case complicated by transitory liver failure. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1291-1292.
- (48) Partin JS, Partin JC, Schubert WK, McAdams AJ. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: Evolution of micronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 1974; 67:107-118.
- (49) Perez-Aguilar F. [Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis]. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28:396-406.
- (50) Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, Fisher RA, Ham J, Sanyal AJ. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001; 7:363-373.
- (51) Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1513-1517.

- (52) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893-894.
- (53) Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183-1192.
- (54) Ducluzeau PH, Fletcher LM, Vidal H, Laville M, Tavares JM. Molecular mechanisms of insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes. *Diabetes Metab* 2002; 28:85-92.
- (55) Medina J F-SLG-BLM-OR. **Approach to the patogenesis and treatment on non-alcoholic steatohepatits.** *Diabetes Care* 2004; 27:2057-2066.
- (56) Hensley K KYSHQPWGKLeal. **Dietary choline restriction causes complex I dysfunction and increased H2O2 generation in liver mitochondria.** *Carcinogenesis* 2001; 21:983-9 2001; 21:983-989.
- (57) Feldstein AE WNCAGMBSRReal. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40:185-94 2004; 40:185-194.
- (58) Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo-Perin P, Rizzetto M. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35:367-372.
- (59) Stoeckman AK, Towle HC. The role of SREBP-1c in nutritional regulation of lipogenic enzyme gene expression. *J Biol Chem* 2002; 277:27029-27035.
- (60) Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114:147-152.
- (61) Koo SH DATHC. **Glucose and insuline function through two distinct transcription factors to stimulate expression of lipogenic enzyme genes in liver.** *J Biol Chem* 2001; 276:9437-9445.
- (62) Stoeckman AK, Towle HC. The role of SREBP-1c in nutritional regulation of lipogenic enzyme gene expression. *J Biol Chem* 2002; 277:27029-27035.
- (63) Shepherd FR KBB. **Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus.** *N Engl J Med* 1999; 341:248-257.

- (64) Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79:1147-1156.
- (65) Matsusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim SH, Gavrilova O, Ward JM, Brewer B, Jr., Reitman ML, Gonzalez FJ. Liver-specific disruption of PPARgamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest* 2003; 111:737-747.
- (66) Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:57-69.
- (67) Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115:997-1001.
- (68) Chen J, Schenker S, Frosto TA, Henderson GI. Inhibition of cytochrome c oxidase activity by 4-hydroxynonenal (HNE). Role of HNE adduct formation with the enzyme subunits. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1380:336-344.
- (69) Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 2002; 122:2011-2025.
- (70) Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, Hirose M, Kitamura T, Takei Y, Sato N. Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 2001; 34:288-297.
- (71) Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004; 40:177-184.
- (72) Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285:561-564.
- (73) Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerra M, Mayorga M, Dominguez-Diez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001; 34:1158-1163.
- (74) Pessayre D, Haouzi D, Fau D, Robin MA, Mansouri A, Berson A. Withdrawal of life support, altruistic suicide, fratricidal killing and euthanasia by lymphocytes: different forms of drug-induced hepatic apoptosis. *J Hepatol* 1999; 31:760-770.
- (75) Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, Kaplan GA, Salonen JT. Body iron stores are associated with serum insulin and blood

- glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 1997; 20:426-428.
- (76) Rashid M REA. **Nonalcoholic steatohepatitis in children.** *J PediatrGastroenterol Nutr* 2000; 30:48-53.
- (77) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2467-2474.
- (78) Syn WK, Nightingale P, Bateman JM. Nonalcoholic fatty liver disease in a district general hospital: clinical presentation and risk factors. *Hepatol Int* 2008; 2:190-195.
- (79) Dassanayake AS, Kasturiratne A, Rajindrajith S, Kalubowila U, Chakrawarthy S, De Silva AP, Makaya M, Mizoue T, Kato N, Wickremasinghe AR, de Silva HJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease among adults in an urban Sri Lankan population. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:1284-1288.
- (80) Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15:246-258.
- (81) Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC, Federman M, Trey C. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980; 78:535-541.
- (82) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2:165-173.
- (83) Janiec DJ, Jacobson ER, Freeth A, Spaulding L, Blaszyk H. Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies. *Obes Surg* 2005; 15:497-501.
- (84) Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128:1898-1906.
- (85) Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC, Matteoni C, Petrelli M, Goldblum J, Rybicki L, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 1998; 11:560-565.
- (86) Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:745-750.

- (87) Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:W320-W323.
- (88) Hammerstingl RM, Vogl TJ. Abdominal MDCT: protocols and contrast considerations. *Eur Radiol* 2005; 15 Suppl 5:E78-E90.
- (89) Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN, Charansangavej C. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:1307-1312.
- (90) Lupsor M, Badea R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy? *Rom J Gastroenterol* 2005; 14:419-425.
- (91) Bydder GM, Chapman RW, Harry D, Bassan L, Sherlock S, Kreel L. Computed tomography attenuation values in fatty liver. *J Comput Tomogr* 1981; 5:33-35.
- (92) Yajima Y, Narui T, Ishii M, Abe R, Ohtsuki M, Goto Y, Endo S, Yamada K, Ito M. Computed tomography in the diagnosis of fatty liver: total lipid content and computed tomography number. *Tohoku J Exp Med* 1982; 136:337-342.
- (93) Raptopoulos V, Davis LM, Lee G, Umali C, Lew R, Irwin RS. Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:917-920.
- (94) Wang B, Gao Z, Zou Q, Li L. Quantitative diagnosis of fatty liver with dual-energy CT. An experimental study in rabbits. *Acta Radiol* 2003; 44:92-97.
- (95) Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *Radiographics* 2009; 29:1253-1277.
- (96) Panicek DM, Giess CS, Schwartz LH. Qualitative assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced CT: is muscle a better standard of reference than spleen? *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:699-705.
- (97) Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011; 21:87-97.
- (98) Pilleul F, Chave G, Dumortier J, Scoazec JY, Valette PJ. Fatty infiltration of the liver. Detection and grading using dual T1 gradient echo sequences on clinical MR system. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:1143-1147.

- (99) Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques--initial experience. *Radiology* 2005; 237:507-511.
- (100) Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984; 153:189-194.
- (101) Glover GH. Multipoint Dixon technique for water and fat proton and susceptibility imaging. *J Magn Reson Imaging* 1991; 1:521-530.
- (102) Schuchmann S, Weigel C, Albrecht L, Kirsch M, Lemke A, Lorenz G, Warzok R, Hosten N. Non-invasive quantification of hepatic fat fraction by fast 1.0, 1.5 and 3.0 T MR imaging. *Eur J Radiol* 2007; 62:416-422.
- (103) Hussain HK, Chenevert TL, Londy FJ, Gulani V, Swanson SD, McKenna BJ, Appelman HD, Adusumilli S, Greenson JK, Conjeevaram HS. Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display--early experience. *Radiology* 2005; 237:1048-1055.
- (104) Chang JS, Taouli B, Salibi N, Hecht EM, Chin DG, Lee VS. Opposed-phase MRI for fat quantification in fat-water phantoms with 1H MR spectroscopy to resolve ambiguity of fat or water dominance. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:W103-W106.
- (105) Thomsen C, Becker U, Winkler K, Christoffersen P, Jensen M, Henriksen O. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1994; 12:487-495.
- (106) Cassidy FH, Yokoo T, Aganovic L, Hanna RF, Bydder M, Middleton MS, Hamilton G, Chavez AD, Schwimmer JB, Sirlin CB. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics* 2009; 29:231-260.
- (107) Longo R, Ricci C, Masutti F, Vidimari R, Croce LS, Bercich L, Tiribelli C, Dalla PL. Fatty infiltration of the liver. Quantification by 1H localized magnetic resonance spectroscopy and comparison with computed tomography. *Invest Radiol* 1993; 28:297-302.
- (108) Mazhar SM, Shieh-morteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:135-140.
- (109) Hoyumpa AM, Jr., Greene HL, Dunn GD, Schenker S. Fatty liver: biochemical and clinical considerations. *Am J Dig Dis* 1975; 20:1142-1170.

- (110) Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Liuzzi R, Giacco R, Medagli C, Cremone M, Clemente G, Maurea S, Riccardi G, Rivellese AA, Salvatore M. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism* 2009; 58:1724-1730.
- (111) Roldan-Valadez E, Favila R, Martinez-Lopez M, Uribe M, Rios C, Mendez-Sanchez N. In vivo 3T spectroscopic quantification of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: Correlation with biochemical method and morphometry. *J Hepatol* 2010; 53:732-737.
- (112) Xia MF, Yan HM, He WY, Li XM, Li CL, Yao XZ, Li RK, Zeng MS, Gao X. Standardized Ultrasound Hepatic/Renal Ratio and Hepatic Attenuation Rate to Quantify Liver Fat Content: An Improvement Method. *Obesity (Silver Spring)* 2011.
- (113) Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007; 11:37-54, viii.
- (114) Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Dore CJ, Goldin RD, Bell JD, Taylor-Robinson SD. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 2005; 54:122-127.
- (115) Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, Croce LS, Grigolato P, Paoletti S, de BB, . Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5:281-285.
- (116) Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Stefan N, Haring HU, Claussen CD, Fritsche A, Schick F. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized 1H-MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 2006; 55:913-917.
- (117) Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, Ash S, Ali A, Osland EJ, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE, Galloway GJ. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28:937-945.
- (118) Lall CG, Aisen AM, Bansal N, Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:993-1002.
- (119) Hamilton G, Middleton MS, Bydder M, Yokoo T, Schwimmer JB, Kono Y, Patton HM, Lavine JE, Sirlin CB. Effect of PRESS and STEAM sequences on magnetic resonance spectroscopic liver fat quantification. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30:145-152.

- (120) Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34:spcone.
- (121) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419.
- (122) Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132:112-117.
- (123) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-1109.
- (124) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121:91-100.
- (125) Nanji AA, French SW, Freeman JB. Serum alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio and degree of fatty liver in morbidly obese patients. *Enzyme* 1986; 36:266-269.
- (126) Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2297-2307.
- (127) Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136:734-738.
- (128) Clark JM, Diehl AM. Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology* 2003; 124:248-250.
- (129) Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387-1395.
- (130) Ioannou GN. Implications of elevated serum alanine aminotransferase levels: think outside the liver. *Gastroenterology* 2008; 135:1851-1854.
- (131) Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and

Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995; 36:437-441.

- (132) Hockings PD, Changani KK, Saeed N, Reid DG, Birmingham J, O'Brien P, Osborne J, Toseland CN, Buckingham RE. Rapid reversal of hepatic steatosis, and reduction of muscle triglyceride, by rosiglitazone: MRI/S studies in Zucker fatty rats. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5:234-243.
- (133) Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37:1286-1292.
- (134) Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387-1395.
- (135) de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1:S104-S112.
- (136) Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, Ponti V, Pagano G, Ferrannini E, Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48:634-642.
- (137) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50:1844-1850.
- (138) Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, Halavaara J, Yki-Jarvinen H. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3023-3028.
- (139) Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB, Sr., Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1935-44, 1944.
- (140) Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Stanley A, Forrest E, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2004; 53:2855-2860.

- (141) Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Kempf J, Zinman B, Haffner SM. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2004; 53:2623-2632.
- (142) Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1889-1895.
- (143) Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005; 54:3140-3147.
- (144) Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, Rahemtulla A, Dannenberg AJ. Dietary saturated fatty acids reverse inflammatory and fibrotic changes in rat liver despite continued ethanol administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299:638-644.
- (145) Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2005; 28:2913-2918.
- (146) Francque S, De MS, Adler M, Deltenre P, de GC, Orlent H, Van SW, Bastens B, Wain E, Langlet P, Lasser L, Verlinden W, Van ME, Henrion J. High prevalence of advanced fibrosis in association with the metabolic syndrome in a Belgian prospective cohort of NAFLD patients with elevated ALT. Results of the Belgian NAFLD registry. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74:9-16.
- (147) Leung DH, Williams K, Fraley JK, Klish WJ. Age- and ethnic-specific elevation of ALT among obese children at risk for nonalcoholic steatohepatitis (NASH): implications for screening. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48:50-57.
- (148) Manco M, Alisi A, Nobili V. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal ALT levels: a pediatric report. *Hepatology* 2008; 48:2087-2088.
- (149) Yu AS, Keeffe EB. Elevated AST or ALT to nonalcoholic fatty liver disease: accurate predictor of disease prevalence? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:955-956.
- (150) Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, Oren R. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:909-914.